FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THÈSE N° 772

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PIERRE-YVES PALEY

né le 19 juillet 1917, à Chalon-sur-Saône (Saône-et-Loire)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

13 NOV 1946

Présentée et soutenue publiquement le ..... *19* ....

LA SÉCRÉTION TRACHÉO-BRONCHIQUE ET SA PATHOLOGIE

(TRAVAIL DU SERVICE DES VOIES RESPIRATOIRES DE L'HOPITAL COCHIN - Dr P. AMEUILLE)

Président : L. JUSTIN-BESANÇON, *Professeur.*

Aulard, Imprimeur, 35, rue Tournefort, Paris 5e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PALEY

Prénoms : PIERRE-YVES

(éventuellement) :
Nom de jeune fille : .....

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

1

PALEY (Pierre-Yves). — La Sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie. — *Paris, Ed. Aulard*, 1946, *in*-8°, 198 *p.*, 14 *pl. h. t.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946 - N°)

2

PALEY (Pierre-Yves). — La Sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie, — *Paris, Ed. Aulard*, 1946, *in*-8°, 198 *p.*, 14 *pl. h. t.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946 - N°)

3

PALEY (Pierre-Yves). — La Sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie. — *Paris, Ed. Aulard*, 1946, *in*-8°, 198 *p.*, 14 *pl. h. t.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946 - N°)

4

PALEY (Pierre-Yves). — La Sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie. — *Paris, Ed. Aulard*, 1946, *in*-8°, 198 *p.*, 14 *pl. h. t.*

(Th. méd. (Et,), Paris, 1946 - N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PIERRE-YVES PALEY

né le 19 juillet 1917, à Chalon-sur-Saône (Saône-et-Loire)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le ..... *19* ....

LA SÉCRÉTION TRACHÉO-BRONCHIQUE ET SA PATHOLOGIE

(TRAVAIL DU SERVICE DES VOIES RESPIRATOIRES DE L'HOPITAL COCHIN - Dr P. AMEUILLE)

Président : L. JUSTIN-BESANÇON, *Professeur.*

Aulard, Imprimeur, 35, rue Tournefort, Paris 5e

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, ROUSSY, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... **BAUDOUIN.**

ASSESSEUR..... **Léon BINET.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.).
	CHABROL.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embyologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON L.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	BICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BRULE (*Médecine générale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie patholog.	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
	ETTORI.
	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
	N...
Médecine générale	BARIETY.
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	N...

	MM.
Médecine générale	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
	N...
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laring.	N...
Parasitologie	N...
Parasitologie colon.	N...
Pathologie expérim.	LEMAIRE.
Pharmacologie	N...
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physique médicale	N...
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES	Clinique médicale Clinique obstétricale Clinique oto-rhin.-lar.	CHEVALLIER. ECALLE. HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.

Radiologie . . . . . LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE
le Docteur EMILE PALEY
Ancien Interne des Hopitaux de Paris

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA MARRAINE
Madame PIERRE AMEUILLE

A MON ONCLE
Maître CLAUDE RAVAT

A MON BEAU-PÈRE
Monsieur L. O. MOINAULT

A TOUS LES MIENS

Leur affection m'est infiniment chère. Leurs exemples et leurs conseils clairvoyants m'ont toujours montré la voie à suivre.

A MON MAITRE

le Docteur PIERRE AMEUILLE

Médecin honoraire de l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Son affection et son dévouement à mon égard ne se sont jamais démentis. Il fut mon premier maître en médecine, et mon guide dans la vie. Ce travail lui doit tout. Qu'il soit pour moi l'occasion de lui dire mon immense reconnaissance et mon profond attachement. Son exemple me reste comme le modèle du but à atteindre.

A MON MAITRE

ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Le Professeur LOUIS JUSTIN-BESANÇON

Professeur d'Hydrologie et Climatologie

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Bichat

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur de présider cette thèse. Qu'il me permette de l'assurer de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse affection pour l'accueil si cordial qu'il m'a toujours témoigné.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Le Professeur PIERRE MOULONGUET
Le Docteur PIERRE AMEUILLE
Le Docteur JULES MILHIT (in memoriam)

INTERNAT

Le Docteur ALBERT TOURAINE
Le Professeur agrégé STANISLAS de SEZE
Le Professeur agrégé PIERRE MOLLARET
Le Professeur agrégé ANDRÉ LEMAIRE
Le Docteur PIERRE AMEUILLE
Le Professeur LOUIS JUSTIN-BESANÇON
Le Professeur MARCEL BRULE (in memoriam)
Le Professeur agrégé JEAN LENEGRE
Le Professeur agrégé MAURICE LAMY
Le Professeur RENÉ MOREAU

A Monsieur le Professeur agrégé CACHERA

Je leur dois toute ma formation médicale. Que ce travail soit un modeste hommage de reconnaissance et de respectueuse gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont prodigué et l'affectueuse sollicitude dont ils m'ont entouré.

A Monsieur le Docteur FRANÇOIS MOUTIER

A mes conférenciers d'Internat :

Le Professeur agrégé GEORGES BROUET
Médecin des Hôpitaux de Paris

Le Docteur JEAN MATHEY
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Le Docteur PIERRE GUENIN

A MM. les Docteurs J. M. LEMOINE
J. FAUVET
J. DOS GHALI, Professeur
agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
qui m'ont si amicalement facilité ce travail

A TOUS MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

A Mademoiselle GRIMALDI
dont l'aide me fut si précieuse

INTRODUCTION

Depuis quelques années, on commence à découvrir la pathologie bronchique ; jusqu'alors elle était un peu restée dans l'ombre ; on s'intéressait surtout aux lésions du parenchyme pulmonaire, on ignorait la bronche, considérée comme simple vecteur de l'air nécessaire au fonctionnement alvéolaire. On s'est aperçu, peu à peu, tant en France qu'à l'étranger, que ce fonctionnement alvéolaire était dépendant du fonctionnement bronchique et que toute modification de ce système avait pour conséquence une modification du parenchyme pulmonaire correspondant.

Comme dans toute discipline médicale ou scientifique, la connaissance plus précise, la découverte, pourrait-on dire, du rôle de la bronche dans la pathologie pulmonaire a été fonction des nouvelles techniques utilisées dans son exploration. L'auscultation, la radiologie nous avaient laissé ignorer presque tout de son fonctionnement normal et pathologique. L'introduction de la bronchographie lipiodolée de Sicard *et* Forestier, *capable de nous donner une image exacte du calibre bronchique, est à la base de cette nouvelle pathologie. Surtout, l'endoscopie directe trachéo-bronchique, réservée autrefois à des cas exceptionnels et aujourd'hui passée dans la pratique quotidienne grâce aux perfectionnements instrumentaux réalisés principalement à l'étranger, a permis de découvrir tellement de faits nouveaux, de lésions insoupçonnées jusqu'ici, que l'on se prend à reconsidérer sous cet angle la pathologie respiratoire.*

Ce n'est pas ici notre propos de détailler les acquisitions nouvelles dues à ces méthodes d'exploration. Précisons cependant que l'intérêt s'est porté surtout sur les modifications lésionnelles

des bronches : on sait tous les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement d'affections comme le cancer bronchique, la tuberculose trachéo-bronchique, les dilatations bronchiques, pour ne citer que les principales.

Les modifications fonctionnelles du système trachéo-bronchique doivent tenir une place au moins égale dans nos préoccupations. On sait que l'on peut résumer les fonctions bronchiques en trois caractères essentiels : ventilation, motilité et sécrétion.

La ventilation pulmonaire et ses troubles ont été très étudiés ; aussi bien en France qu'en Amérique, on s'est attaché à en préciser les modalités, les mécanismes et leurs conséquences ; l'expérimentation en a reproduit les aspects essentiels. Malheureusement on s'en est tenu là, et on a affecté de considérer la bronche comme un tuyau d'aération, dont toute la pathologie se limitait à une imperméabilité plus ou moins totale et plus ou moins transitoire. Or, la bronche, organe vivant, organe capable de réactions propres est bien autre chose qu'un simple vecteur respiratoire.

Elle est mobile. La physiologie a déjà étudié sa motricité depuis longtemps. Les observations bronchoscopiques nous ont montré que le calibre bronchique se modifie physiologiquement; la longueur des bronches est variable. Leur situation topographique est fonction du cycle respiratoire. De nombreux chercheurs ont contribué à préciser ces modifications et leur importance dans la physiologie pulmonaire.

La bronche, comme la trachée, possède une sécrétion propre, issue de dispositifs adaptés, capable de modifications rapides dans son abondance et sa qualité. Jusqu'ici on s'est peu intéressé à cette sécrétion trachéo-bronchique et au rôle essentiel qu'elle joue dans la pathologie respiratoire. Il est vrai que son étude n'en est pas facile : la sécrétion bronchique est un mélange de mucus, de sérosité, d'éléments cellulaires, qui s'unissent dès leur production ; leur dissociation n'est pas possible. Le prélèvement de cette sécrétion ne peut s'effectuer qu'après expectoration et alors elle est souillée de productions salivaires et rhino-pharyngées ; ou bien, il se fera directement sur la muqueuse bronchique par bronchoscopie ; mais alors, ou les quantités sont tellement minimes qu'elles sont inappréciables, ou bien, si par artifice, on les accroît, elles ne correspondent plus à la sécrétion bronchique physiologique. Et nous n'énumérerons pas tant d'autres difficultés auxquelles on se heurte dans l'étude de la secrétion bronchique.

Et pourtant l'observation clinique et anatomique quotidienne nous montre que la sécrétion trachéo-bronchique joue un rôle

très important dans les maladies respiratoires, quand on se donne la peine de le rechercher. C'est pourquoi, sur les conseils de notre maître, P. Ameuille, *et sous sa direction, nous avons entrepris ce travail sur la sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie ; profitant de notre séjour dans son service de l'hôpital Cochin, où il nous a été donné de constater au lit du malade, au laboratoire, comme à la salle d'autopsie, la réalité, la fréquence et l'intérêt des troubles sécrétoires de la trachée et des bronches, nous voulons montrer que cette sécrétion mérite une place beaucoup plus importante dans la pathologie broncho-pulmonaire, que celle qui lui a été réservée jusqu'ici.*

Cette étude comprendra un premier chapitre réservé à la nature du mucus bronchique, *et de ses propriétés essentielles physico-chimiques, dont la connaissance est indispensable à une bonne compréhension de son rôle. Puis nous envisagerons la* structure histologique normale des appareils *qui assurent la sécrétion de ce mucus et son évacuation hors de la trachée et des bronches. Dans un troisième chapître, nous verrons quelles sont les* bases physiologiques *du fonctionnement sécrétoire trachéo-bronchique. Ce qui nous sera une introduction à l'étude de la* physio-pathologie *de cette sécrétion, des troubles fondamentaux dont elle peut être atteinte et de leurs conséquences sur les canaux bronchiques et le parenchyme alvéolaire, qui en dépend.*

Enfin, dans un dernier chapitre, nous essayerons de montrer l'incidence de ces troubles sécrétoires *sur les principales affections respiratoires. Nous n'ignorons pas que nous laisserons en suspens bien des problèmes, que nombre de nos affirmations demeurent encore du domaine de l'hypothèse ; mais l'inachèvement de nos connaissances ne doit pas détourner notre attention des questions, qui nous sont posées quotidiennement par l'observation de la maladie.*

CHAPITRE PREMIER

NATURE DU MUCUS

Chacun sait sous quel aspect le mucus bronchique se présente quand on l'observe, plus ou moins souillé, dans les produits d'expectoration, ou bien directement lors de l'examen anatomique des bronches, qu'il emplit d'une quantité variable. Chacun sait aussi que son aspect macroscopique est très différent d'un moment à l'autre, d'un sujet à l'autre, pouvant aller depuis l'hydrorrhée, presque purement aqueuse, témoin d'un « rhume saisonnier », jusqu'à la gomme, épaisse, adhérente, gris-blanchâtre, qui est le propre de certains crachats d'asthmatique. Une telle diversité de présentation laisse prévoir évidemment une diversité analogue de constitution chimique ; c'est pourquoi, pour notre propos, il conviendrait d'étudier la constitution chimique des mucus, plutôt que celle du mucus.

Cependant force nous est d'aborder cette question en nous basant sur la composition du mucus normal, c'est-à-dire de celui qui chez le sujet sain tapisse d'un enduit continu et pellucide la muqueuse trachéo-bronchique.

NATURE CHIMIQUE DU MUCUS

L'analyse chimique du mucus nous montre que, comme la plupart des liquides organiques, son constituant principal est l'eau ; en effet, celle-ci représente un taux approximatif de 94 à 95 % ; approximatif il est vrai, car nous nous référons pour ce chiffre à la quantité d'eau contenue dans le mucus physiolo-

gique ; or, nous verrons que celle-ci est sujette à de nombreuses variations. Le résidu sec du mucus, qui représente 5 à 6 % de sa masse totale, contient surtout de la *mucine,* dans la proportion de 2 à 3 % et, en outre, environ 0,4 % de matières protéiques, 0,4 % de lipides, 0,8 à 0,9 % de sels minéraux. Mais le mucus contient encore d'autres produits plus complexes, sur la nature desquels on est assez peu renseigné : certains produits de dégradation des matières protéiques, certains corps dont l'activité diastasique semble assez bien démontrée, notamment des protéases. Il est probable d'ailleurs qu'il existe d'autres diastases dans le mucus bronchique, d'apport exogène, semble-t-il, dont nous aurons à étudier le rôle probable ultérieurement.

Le constituant important du mucus, celui qui paraît lui conférer les propriétés physico-chimiques essentielles, est la *mucine.* Celle-ci à l'état pur se présente comme une poudre sèche, blanche ou grisâtre, assez fine. Au contact de l'eau, elle se gonfle en granulations, dont la réaction est acide au tournesol ; elle est peu soluble dans l'eau distillée, mais si l'on ajoute un peu de soude diluée, la mucine se dissout dans un excès d'eau et donne alors une solution visqueuse caractéristique. Cette solution aqueuse est incoagulable par la chaleur ; si l'on fait agir sur elle un acide minéral dilué, comme HCl on obtient un net précipité ; celui-ci peut d'ailleurs être provoqué par l'action, sur cette solution aqueuse, d'alcool, de Cl Na, de SO^4 Mg. L'acide acétique donne lui aussi un beau précipité floconneux, précipité qui ne se redissout pas même dans un excès d'acide acétique, alors que les acides minéraux en excès redissolvent le précipité formé. Cette propriété est d'ailleurs utilisée dans certaines méthodes de dosage.

La mucine est soluble dans les acides concentrés, solution dont on peut obtenir le précipité par l'adjonction de tanin, de chlorure mercurique, de sels de cuivre, d'acétate basique de plomb. La mucine n'est pas attaquée par la pepsine gastrique, alors qu'elle est dégradée par la trypsine pancréatique.

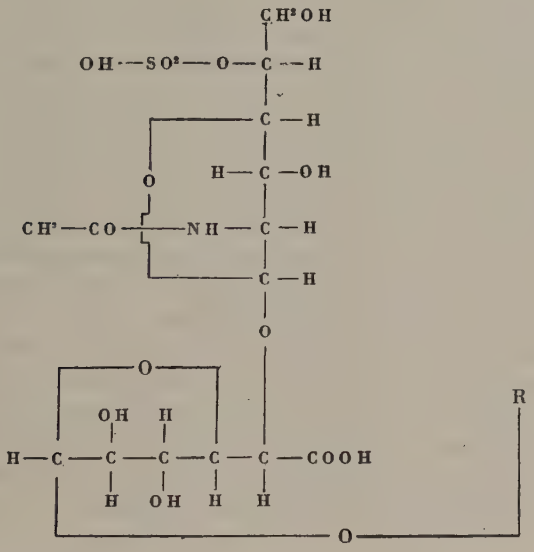
La mucine donne les réactions du biuret, la réaction de Millon, mais surtout avec la solution chlorhydrique du diméthylaminobenzaldéhyde, se développe une belle coloration rouge, réaction qu'elle a en commun avec tous les dérivés de l'acétylglucosamine.

La mucine rentre en effet dans la classe des *gluco-protéides,* qui comprennent, outre la mucine, l'ovalbumine du blanc d'œuf et les chondroïdes, constituants du cartilage de l'os (Thomas). La composition brute de la mucine est la suivante, d'après Abderhalden :

C : 48,27 % ; H : 6,91 % ; O : 31,7 % ; N : 10,8 % ; S : 1,42 %.

Si l'on soumet la mucine à une *hydrolyse progressive,* avec ClH à 2 % ou KOH à 10 %, on obtient une série de dégradations, dont la succession a été bien étudiée par Levène.

La mucine se dédouble d'abord en une protéine et un acide, l'acide mucoïtine-sulfurique. Pour beaucoup, il semble que cette protéine soit responsable des propriétés spécifiques d'une mucine donnée et qu'elle varie avec chaque mucine. L'acide mucoïtine sulfurique forme le groupement prosthétique de cette protéine et depuis Levène, on lui reconnaît pour formule développée :



dans laquelle R représente simplement le redoublement de la moitié gauche, rattaché par le pont oxydique — O —.

Cet acide mucoïtine-sulfurique va lui-même se dissocier en SO^4H^2 et mucoïtine, laquelle mucoïtine se divise en CH^3 COOH et en mucosine. Enfin l'hydrolyse de la mucosine nous conduit à la d-glucosamine et l'acide d-glycuronique. L'hydrolyse totale de la mucine pouvant être schématisée ainsi :

Mucine ⟶ acide mucoïtine-sulfurique et protéine ⟶ mucoïtine et SO^4H^2

mucoïtine ⟶ Mucosine et CH^3COOH ⟶ d-glucosamine et ac.d.glycuronique.

Si la protéine constituante de la mucine en détermine la spécificité, la présence d'acide mucoïtine-sulfurique entraîne une propriété histochimique très importante. On sait en effet, depuis que Lison l'a montré, que les esters sulfuriques de poids moléculaire élevé présentent avec certains colorants, la réaction dite de « *métachromasie* ». Or, en biochimie, les seuls esters sulfuriques que l'on ait identifiés d'une façon certaine chez l'homme sont l'acide chondroïtine sulfurique, constituant des chondroïdes et l'acide mucoïtine sulfurique. Donc les colorations, pratiquées avec ces colorants métachromatiques, décèleront spécifiquement les tissus cartilagineux, riches en chondroïdes et les tissus contenant de la mucine. On conçoit tout l'intérêt de cette réaction métachromatique, que nous retrouverons aux techniques histologiques.

Le dosage de la mucine dans les crachats peut être fait d'une manière approximative, par addition d'une petite quantité d'HCl et mesure du précipité de mucine obtenu, dans des conditions toujours identiques. Un dosage plus précis a été préconisé par Wanner : le crachat est mélangé avec une quantité double d'alcool ; après agitation, on obtient un précipité de mucine que l'on isole par filtrage ou décantation. Ce précipité est alors chauffé pendant trois heures avec HCl à 10 %. Or cette opération pratiquée sur une mucine pure donne un taux constant de 33,6 % de substances réductrices. Après 3 heures, on refroidit vivement, on alcalinise avec NaOH et on acidifie légèrement avec HCl dilué. Le précipité obtenu est filtré et dans la solution jaune ambrée, on dose les substances réductrices par la liqueur de Fehling.

Enfin, J. Glass a proposé plus récemment une nouvelle méthode de dosage de la mucine dans les liquides organiques, à propos de laquelle Mahlo a fait quelques utiles remarques. Elle est essentiellement basée sur la capacité de liaison de la mucine avec l'iode que l'on dose ensuite en présence de bleu de méthylène comme indicateur. La mucine doit être d'abord précipitée par adjonction d'acétone au filtrat de l'acide trichloracétique et portée à un pH constant.

Une autre méthode de dosage, basée sur la *néphélémetrie*, a été préconisée par Garin, Bernay et Vincent pour le dosage de la mucine dans le suc gastrique. Nous savons déjà que la mucine précipite de ses solutions neutres ou faiblement alcalines par addition d'acide acétique et n'est pas soluble dans un excès d'acide. Il se produit alors un précipité stable, qu'il suffit de comparer avec des solutions étalons par néphélemetrie.

Avant de quitter le chapitre de la composition chimique du

mucus, il est important de remarquer que ce fluide du tractus respiratoire, mélange d'eau et de divers autres constituants, contient en outre, et à l'état normal en dehors de toute inflammation, des *éléments figurés*. Nous passerons rapidement sur les cellules épitheliales bronchiques desquamées, bien que nous ayons à revenir sur la signification d'une telle desquamation en étudiant les modes de sécrétion du mucus ; nous voudrions surtout attirer l'attention sur la présence quasi constante de *leucocytes* dans le mucus trachéo-bronchique. Nous verrons que ces leucocytes peuvent être de nature différente, polynucléaires, lymphocytes, quelquefois cellules éosinophiles, cellules à tendance plasmocytaire. Ces leucocytes, qui s'infiltrent par diapédese à travers la membrane épithéliale, se rencontrent aussi bien dans le mucus qui tapisse la paroi bronchique que dans celui qui est encore contenu dans les glandes ou les canaux glandulaires.

Il semble donc que cette diapédèse leucocytaire vers le mucus bronchique représente un phénomène d'ordre général, physiologique, observé en dehors de toute inflammation. C'est là un fait qui nous paraît important, car l'on sait depuis Ranvier, que le globule blanc est une véritable « *glande unicellulaire mobile* ». Ne peut-on voir dans cette présence de leucocytes l'origine de certaines activités diastasiques ou lytiques du mucus trachéo-bronchique ? C'est ce que nous aurons à envisager à nouveau en abordant le rôle physiologique du mucus.

NATURE PHYSIQUE DU MUCUS

Nous avons vu que la composition chimique du mucus se ramenait en somme à une solution de mucine dans l'eau, à laquelle venait s'ajouter en quantité bien moindre protides, lipides et sels minéraux. Cette solution, comme beaucoup de celles que nous trouvons dans les milieux organiques, est de *nature colloïdale*. Et ce fait nous paraît capital, car il en découle une série de conséquences, dont nous aurons à discuter l'importance en physio-pathologie respiratoire.

Qu'est-ce donc qu'une solution colloïdale, qu'un colloïde ? Henri Frédéricq écrit « qu'un colloïde est une matière soluble dont les molécules dissoutes sont beaucoup plus grosses que les molécules du solvant, cette différence de grosseur dépassant une limite conventionnelle ». Et poursuivant, nous apprenons qu'il existe trois catégories de solution colloïdale : d'abord, les *solutions colloïdales vraies*, dans lesquelles la micelle s'identifie avec la molécule chimique de la substance définie, c'est-à-dire une

molécule de grande dimension ; « tout en étant moléculaire au sens chimique du mot, la solution aura tous les caractères d'une solution colloïdale ». Ensuite, les *colloïdes d'agrégation*, où « la micelle est constituée par l'agrégation de plusieurs molécules plus petites, mais identiques, liées entre elles par des forces de cohésion suffisamment grandes pour résister à l'action dispersante du solvant ». Enfin, il est des *colloïdes composites*, formés de l'agrégation entre elles de plusieurs molécules différentes.

Il nous semble que le mucus doive rentrer probablement dans cette dernière catégorie. N'avons-nous pas vu déjà que la mucine était peu soluble dans l'eau distillée ; or, comment cette solution peut-elle être obtenue à des concentrations si variées, comme on les observe dans les sécrétions bronchiques, si ce n'est par l'adjonction de substances qui facilitent cette dispersion colloïdale dans l'eau et que nous retrouvons à l'analyse chimique sous forme de protides, lipides et sels minéraux. On pourrait donc envisager le mucus comme une solution colloïdale, ou bien comme un mélange de solutions colloïdales (mucine, protides, lipides) dans l'eau, ayant déjà en solution vraie, les cristalloïdes que sont les sels minéraux. Il y a là un point important de solubilité de la mucine, qu'il serait intéressant d'aborder par des recherches physico-chimiques plus poussées.

De la nature colloïdale du mucus découlent des *propriétés osmotiques* que nous allons maintenant passer en revue.

D'abord si les colloïdes diffusent des régions à forte concentration vers les régions à faible concentration, leur *vitesse de diffusion* est très faible et bien souvent même elle peut être considérée comme nulle. Propriété importante puisqu'elle nous fait prévoir que l'accumulation d'un mucus pauvre en eau et donc beaucoup plus riche en mucine, tel qu'on l'observe dans les bouchons ou moules muqueux qui obstruent les bronches, n'aura aucune tendance à diffuser vers des secrétions avoisinantes dont la teneur en eau sera supérieure.

D'autre part la diffusion des colloïdes est arrêtée par de nombreuses membranes, telles les membranes cellulaires, qui laissent passer les petites molécules. On sait que cette propriété est appliquée pour séparer les unes des autres par la *dialyse*. Or, si l'eau, ayant en solution des sels minéraux, passe aisément par dialyse du sang contenu dans les capillaires jusqu'aux cellules sécrétrices, et de même peut très bien être réabsorbée une fois qu'elle se trouve dans la lumière bronchique, la mucine en solution colloïdale est arrêtée par la barrière que constitue la membrane cellulaire et reste dans ses limites.

La pression osmotique des solutions colloïdales est toujours

très faible, on sait en effet que celle-ci est proportionnelle à la concentration du corps dissous et inversement proportionnelle au poids moléculaire de ce corps. Or les molécules s'assemblant pour constituer une micelle, celle-ci aura une « valeur osmotique » équivalente à celle d'une seule molécule. Donc on comprend, vu la grosseur des micelles colloïdales, que la pression osmotique des colloïdes soit très basse. Les solutions colloïdales de protéines, dans lesquelles rentrent la mucine, ont un pouvoir hydrophyle, qui a un gros intérêt en physiopathologie. Il y a déjà longtemps que l'on a remarqué la sympathie du mucus pour l'eau ; Robin dès 1871 écrit : « Les mucus doivent leurs propriétés caractéristiques à une substance organique liquide qui est presque toujours visqueuse. Elle est susceptible de se gonfler et de fixer une quantité d'eau considérable sans se dissoudre dans ce fluide, dont elle retient pourtant une *masse qui dépasse de beaucoup son propre poids* ». Or, ce pouvoir de s'hydrater facilement semble bien être cause principale des autres propriétés du mucus. En effet, Chambon et ses collaborateurs (1936) étudiant le mucus des voies bilaires retiennent ce fait que « les propriétés physico-chimiques caractéristiques de cette mucine (viscosité, gonflement...) changent considérablement selon les manipulations chimiques ou physiques antérieurement subies et même par la seule dessication dans le vide sur l'acide sulfurique, à tel point qu'il est très difficile à moins d'une définition rigoureuse des conditions de donner une valeur exacte à ces divers coefficients. On a l'impression que pour les mucines la notion « *d'eau liée* » acquiert une importance exceptionnelle pour la réalisation de leurs propriétés et peut être de leur fonction essentielle, d'être filante et surtout visqueuse ».

Il peut sembler contradictoire qu'une solution colloïdale, ayant une pression osmotique très faible, puisse exercer une telle hydrophylie ; en effet ce sont les solutions à forte pression osmotique qui attirent l'eau. Le phénomène est ici, d'un tout autre ordre. « On explique dans ce cas l'hydrophilie par la présence dans la micelle de dipôles à grand moment, et par des attractions électromagnétiques entre solvants et corps dissous désignés sous le nom de Forces de London ».

Il nous paraît intéressant d'envisager justement cette question de l'eau et du mucus, qui domine sa physiologie et lui permet de se présenter sous des aspects si différents depuis l'hydrorrhée, jusqu'au mucus concret. On peut envisager d'une part « l'eau liée », qui fait chimiquement corps avec la molécule de mucine, dont nous venons de parler ; on sait d'ailleurs que les protéines sont des colloïdes à granule hydrophile ; et d'autre part l'eau qui

existe juxtaposée, intriquée, mais disposée grossièrement puisqu'elle est visible microscopiquement. En effet, comment donc se présente le mucus à l'examen microscopique ? Von Hoesslin, dans son traité de l'expectoration, nous apprend qu'à un fort grossissement la substance fondamentale muqueuse se présente, soit comme une masse sans structure nette, comme un *mucus hyalin*, soit plus souvent comme un *aspect en réseaux*, en filaments fins, fortement colorés, enserrant des zones rondes non colorées par les réactifs habituels du mucus. Nous avons retrouvé sur toutes nos préparations histologiques des aspects semblables et les reproductions que nous en donnons extériorisent bien cette physionomie spéciale (pl. V, VI, VII).

On lit dans plusieurs traités que ces petites zones sphériques, non colorées, contenues dans le mucus sont de fines bulles d'air, dues au brassage de celui-ci par le courant aérien des bronches et bronchioles. Or, nous retrouvons comme en font foi nos préparations microscopiques, ce même aspect dès la sortie de la cellule glandulaire et dans la *cellule glandulaire elle-même*, qu'il s'agisse d'une cellule caliciforme ou d'un élément de glande muqueuse. Il ne peut donc s'agir que d'eau, ou tout au moins d'eau contenant en dissolution des sels minéraux, mais peu ou pas de matières protéiques puisqu'elle ne prend aucun des colorants utilisés. Nous reprendrons cette importante question, en nous référant à nos documents iconographiques, en abordant la question de la sécrétion du mucus (pl. XII et XIII).

Nous envisagerons donc le mucus comme étant, le plus souvent, disposé à la périphérie de petites sphérules d'eau ou d'un liquide très voisin, car c'est bien sous cet aspect qu'il se présente à l'examen microscopique. Et dans ce phénomène entre en jeu une fonction essentielle, à savoir la *tension superficielle*.

« *La tension superficielle* est une force qui se manifeste aux surfaces de séparation de deux phases différentes : corps solide et liquide ; liquide et gaz ; deux liquides non miscibles » lit-on dans les Principes de physiologie générale d'H. Frédéricq, auxquels nous avons déjà fait plusieurs emprunts. Et cet auteur ajoute : « Les choses se passent en somme comme si, à la surface de séparation des phases, existait une « *membrane tendue* » qui chercherait constamment à se rétracter ». Ainsi s'explique la forme sphérique des gouttelettes incolores que l'on constate dans le mucus, aussi bien libres dans l'arbre aérien, qu'intra-cellulaires dans les éléments glandulaires. En somme, nous avons l'impression que le mucus se dispose le plus souvent comme une mousse savonneuse, dont la paroi des bulles est formée de mucine en solution colloïdale, qui se colore électivement, et dont le

contenu des bulles est formé d'un liquide aqueux, ou en tout cas très pauvre en protéines, qui ne prend pas les colorants.

Cette tension superficielle du mucus permet d'entrevoir des conséquences physiologiques et pathologiques intéressantes. En effet, si cette tension superficielle s'exerce au sein du mucus sur l'eau qu'il renferme, elle s'exerce aussi au dehors entre le mucus et les parois broncho-trachéales sur lesquelles il s'étale. C'est ce qui constitue le caractère filant du mucus, sa « *filamentosité* », que Jochims (1929) définit sous le vocable de « *spinnfähigkeit* », et qu'il faut distinguer de la viscosité, que nous envisagerons ensuite. Jochims a étudié les variations de cette filamentosité dans diverses affections et en particulier la coqueluche et le catarrhe chronique des bronches. Il la mesure grossièrement suivant la plus ou moins grande facilité de l'expectoration à s'étirer en filaments. C'est ainsi que si elle a une valeur de 5 cm. 5 dans la coqueluche, elle n'est que de 1 cm. 5 en moyenne dans le cabronchique. Jochims envisage ensuite les rapports qui peuvent exister entre cette « filamentosité » et la teneur en mucine des expectorations examinées. Pour lui, il n'y a pas de rapport direct entre les deux ; en effet, reprenant ces chiffres très dissemblables de « filamentosité » dans la coqueluche et le catarrhe bronchique, il trouve que la teneur en mucine est, en moyenne, identique dans ces deux affections. Pour lui, la « filamentosité » n'est pas proportionnelle au taux de mucine, mais est en relation directe avec les combinaisons de la mucine avec un sel (sur la nature duquel il ne se prononce pas) présent ou non dans l'expectoration et qui entraîne des variations des constantes physico-chimiques.

Liesegang (1939) a entrepris de montrer que le mucus concret, qui adhère fortement à la muqueuse bronchique, doit cette adhérence à une forte augmentation de sa tension superficielle. Or, on sait que la tension superficielle entre deux corps, qu'ils soient solides, liquides, ou gazeux, peut être, soit augmentée, soit diminuée, par l'introduction dans l'un des éléments de ce système, de substances qui seront dites, soit *tensio-actives positives,* soit *tensio-actives négatives.* Or Liesegang propose dans un but thérapeutique, une telle substance, dite « « Adhœgon » qui ne diffuse pas dans l'organisme, reste concentrée dans les bronches, ayant une grande tendance à gagner immédiatement la surface du milieu par une véritable adsorption et enfin abaissant la tension superficielle. Ce produit arriverait ainsi à la périphérie du bouchon muqueux et faciliterait son décollement de la paroi bronchique. Il est probable qu'une bonne partie des drogues dites expectorantes agisse plus ou moins partiellement sur la tension

superficielle des sécrétions muqueuses en l'abaissant et en facilitant ainsi son expectoration.

La *viscosité* du mucus est une de ses propriétés qui paraît la plus évidente. C'est elle qui frappe d'emblée et explique en partie la répulsion instinctive qu'il inspire.

Cette viscosité est le propre de la plupart des solutions colloïdales. Si certains corps non colloïdaux peuvent être aussi très visqueux (SO_4H_2, glycérine, solutions sucrées) il est intéressant de remarquer, comme nous l'apprend Frédéricq, que la viscosité de ces solutions vraies ne s'accroît avec leur concentration que selon une progression linéaire, alors que celles des colloïdes augmente selon une progression plus complexe, telle que dans certains cas, un accroissement de concentration de 1/10 entraîne une viscosité deux fois plus grande. On peut prévoir d'ailleurs qu'au delà d'une concentration limite, la viscosité tend brusquement vers l'infini : la solution colloïdale passe à l'état de gelée, ce qui se réalise dans le cas du mucus concret.

La viscosité se définit comme étant « la résistance de frottement qui s'oppose au déplacement des molécules, les unes par rapport aux autres ». La plupart des solutions colloïdales, et en particulier le mucus, possédant des molécules ou micelles peu mobiles ont une viscosité élevée.

Catherine Buhrmester (1933) a tenté de déterminer la *viscosité* du mucus, en la mesurant avec l'appareil classique, le viscosimètre de Hess, qui est surtout utilisé pour comparer la viscosité du corps à étudier et celle de l'eau prise comme étalon. Elle a, au préalable, dilué les sécrétions au 1/10, car elles sont trop visqueuses pour être étudiées directement. Cependant elle avoue avoir rencontré de nombreux obstacles dans la détermination de cette viscosité, tels que la nature hétérogène de la sécrétion, la rapidité avec laquelle l'eau s'évapore, et surtout la faible quantité utilisable, difficulté que l'on retrouve en effet à la base de toute recherche sur le mucus. En effet, ou bien, il s'agit d'un mucus physiologique et il est produit en si faible quantité, répartie sur une telle surface, qu'il est pratiquement très difficile à prélever en quantités suffisantes ; ou bien le mucus est abondant mais il s'agit alors d'un mucus pathologique, plus ou moins mêlé de débris purulents et qui, même prélevé par bronchoscopie, ne représente pas la *sécrétion normale* de l'appareil muqueux trachéo-bronchique.

Cependant C. Buhrmester a pu montrer que le mucopus est beaucoup plus visqueux qu'une sécrétion seulement purulente et que la sécrétion de la « rhinite allergique », c'est-à-dire l'hydrorrhée nasale, a une viscosité très voisine de celle de l'eau

Enfin elle ne pense pas que la viscosité puisse être comparée à la teneur du fluide en ions-H.

Un point intéressant nous reste encore à discuter. Nous avons vu que le mucus pouvait se présenter au microscope sous deux aspects principaux, soit comme une masse homogène continue, réalisant le mucus hyalin, soit comme une substance discontinue, en réseaux, enserrant des petites sphérules incolores, dont la composition doit être voisine de celle de l'eau. Ces deux aspects nous semblent dus à des modifications de la solution colloïdale de la mucine, que nous allons essayer d'analyser.

On sait que sous certaines influences les solutions colloïdales, au lieu d'engendrer une *agrégation micellaire ordonnée,* peuvent se résoudre en un *système désordonné,* amorphe, de physionomie bien particulière. Ce peut être, par exemple, le résultat du phénomène dit de *floculation,* dans lequel la micelle primitive s'agrège à un nombre donné d'autres micelles ; c'est ce que réalise l'adjonction d'acide acétique à une solution de mucine. Cependant dans certaines conditions particulières certains colloïdes ne se séparent pas de leur solution en flocons, mais en gouttelettes microscopiques qui peuvent se réunir ou non en une masse unique. C'est le phénomène de *coacervation.*

Si nous nous reportons à un article très documenté de A. Dobry sur la coacervation (1940), nous y trouvons la définition suivante : « Un coacervat est une solution colloïdale, de concentration moléculaire très faible, non miscible au solvant ». Cet état serait d'ailleurs fréquent en biologie, et en particulier le protoplasme serait un coacervat complexe dans lequel le solvant est une solution aqueuse cristalloïde diluée. La coacervation serait un cas limite de dissolution.

« Lorsqu'on met en contact avec un solvant approprié un colloïde coacervant, celui-ci se dissout entièrement dans un volume défini de ce solvant, mais la solution ainsi obtenue ne se mélange pas avec l'excès du solvant. On obtient ainsi deux liquides non miscibles dont l'un est le solvant et l'autre la solution. Un *coacervat est donc une solution colloïdale non miscible à l'excès du solvant* ». Cette séparation des deux phases solvant-solution peut se faire sous deux formes : soit en une masse unique et c'est un *macrocoacervat,* soit à l'état de gouttelettes microscopiques et c'est un *microcoacervat.* « Le microcoacervat forme un système tout à fait stable, il peut rester dispersé au sein du liquide sans se réunir en masse unique pendant des mois et des années ».

Il nous semble que le mucus sous sa forme dispersée, hétérogène, enserrant dans ses mailles de très fines gouttelettes microscopiques, corresponde exactement à cette description ; il est

formé d'une solution de mucine dans un liquide très voisin de l'eau, non miscible dans un excès de ce même solvant. Il ne s'agit pas en effet d'une *émulsion,* qui se caractérise par la juxtaposition de deux phases hétérogènes non miscibles et non *réciproquement solubles.*

A. Dobry fait remarquer que la pression osmotique des coacervats est pratiquement nulle et donc que des coacervats de nature différente peuvent ainsi être *juxtaposés dans la cellule* sans perturbation osmotique. « La coacervation permet à la nature d'emmagasiner à l'état parfaitement liquide, nécessaire au métabolisme actif, des substances sous un état de dissimulation physico-chimique ». Cette faculté nous semble d'un très haut intérêt en ce qui concerne les phénomènes de sécrétion du mucus, que nous étudierons ultérieurement. En effet, on assiste souvent à de véritables décharges sécrétoires des organes glandulaires broncho-trachéaux, à tel point que le physiologiste belge Demoor pense à ce sujet « qu'on songe à l'intervention possible d'un phénomène physique déterminant la mise en liberté brusque de masses considérables de liquides jusque-là retenus par une sorte d'imperméabilité des cellules ». Ne serait-ce pas cet état de coacervation, qui nous a paru exister aussi bien dans la cellule sécrétrice qu'au dehors, qui représenterait ce « phénomène physique » invoqué par Demoor ?

Un autre fait intéressant qui découle de l'état de coacervation nous semble le suivant. Cet état dispersé entre solvant et solution, réalisé par la coacervation, comporte un accroissement énorme, considérable de leur surface de séparation. On sait d'autre part qu'une autre propriété essentielle des colloïdes est leur faculté *d'adsorption.* Or, cette adsorption est meilleure évidemment si les surfaces de contact se multiplient. On conçoit donc que cette solution colloïdale complexe qu'est le mucus, divisée à l'extrême sous forme de coacervat, augmente considérablement cette action de surface, qu'est l'adsorption, vis-à-vis de toutes les impuretés, micro-organismes, bactéries qui viennent à son contact, réalisent sur la muqueuse respiratoire le dessein qu'on se propose par exemple, en voulant purifier une atmosphère aux moyens de pulvérisations d'aérosols.

En somme, le mucus nous apparaît à l'échelle microscopique sous deux formes principales : l'une *homogène, continue,* c'est le *mucus hyalin ;* l'autre *hétérogène, discontinue,* englobant dans un réseau en mailles de nombreuses gouttelettes microscopiques d'un liquide non coloré par les teintures usuelles, et probablement assez voisin de l'eau. Au premier nous assignons une forme de *solution colloïdale complexe,* mais stable ; au second, nous

pensons que correspond non plus une agrégation micellaire ordonnée, mais une juxtaposition de deux phases, formées l'une du solvant, l'autre de la solution colloïdale, le solvant étant isolé, sous forme de gouttelettes au sein de la solution : c'est la phase dite de *coacervat*.

A quoi est due cette disposition ? Nous ne pouvons là-dessus émettre que quelques hypothèses, que nous reprendrons à propos de l'étude de la sécrétion du mucus. Nous savons que la mucine est peu soluble dans l'eau distillée, et un peu plus quand celle-ci renferme d'autres substances, qui ont pour rôle, semble-t-il, de renforcer la stabilité de cette solution colloïdale ; c'est ce que l'on nomme *peptisation* d'un colloïde, qui peut être définie comme « sa solubilisation par une tierce substance... hydrophile dans le cas où le solvant est l'eau, qui s'agrège sur la particule du colloïde, et ainsi assure ou renforce sa stabilité ». (Frédéricq). Tout se passe comme si cette solution colloïdale ne pouvait aller au delà d'une certaine dilution ; dans le cas, où la sécrétion de mucus est rapide, l'afflux du courant aqueux, destiné à dissoudre celui-ci dans la cellule sécrétrice, étant trop important pour la quantité de substance à sécréter, cette dernière se dissout dans une partie du fluide, et l'autre partie, en excès, constitue ces sphérules transparentes que nous constatons. Inversement, ce solvant en excès peut s'évaporer plus facilement que « l'eau liée » aux micelles colloïdales et prendre une part plus active par exemple aux phénomènes d'évaporation pulmonaire.

Nous ne savons pas exactement si cette hypothèse traduit la réalité du phénomène ; pour nous, elle a le mérite de représenter une vision plus nette de la sécrétion muqueuse sur laquelle nous reviendrons plus longuement lors de l'étude physiologique de la fonction muqueuse broncho-trachéale.

CHAPITRE II

STRUCTURE HISTOLOGIQUE DU SYSTÈME SÉCRÉTO-EXCRÉTEUR BRONCHO-TRACHÉAL

Le système sécréteur des bronches et de la trachée se répartit topographiquement en deux groupes : l'un superficiel, épithélial, formé par les *cellules caliciformes ;* l'autre plus profond, inclus dans la région sous-muqueuse du conduit, les *glandes trachéo-bronchiques.* Les cellules caliciformes, mises en évidence par Henlé en 1837, constituent un système continu, puisqu'elles recouvrent l'épithélium depuis l'orifice supérieur de la trachée jusqu'aux bronchioles respiratoires. Les glandes ne forment au contraire qu'un élément sécréteur plus restreint, puisque pratiquement on ne les trouve que dans la trachée et les bronches pourvues d'une armature cartilagineuse, disparaissant dans les bronches de moins d'un millimètre.

Le système excréteur bronchique, ou tout au moins ce qui en constitue l'élément permanent, différencié, dont toute l'activité est dirigée dans ce but, est représenté par les *cellules ciliées* de l'épithélium trachéo-bronchique, qu'elle tapisse sur toute son étendue, depuis le larynx jusqu'aux canaux alvéolaires ; c'est Reitz qui en a montré l'existence le premier en 1867. Nous étudierons d'abord cet appareil excréteur des sécrétions bronchiques, puis le système sécréteur épithélial des cellules caliciformes qui lui est étroitement juxtaposé ; enfin les glandes bronchiques, plus profondément situées dans l'épaisseur du conduit bronchique.

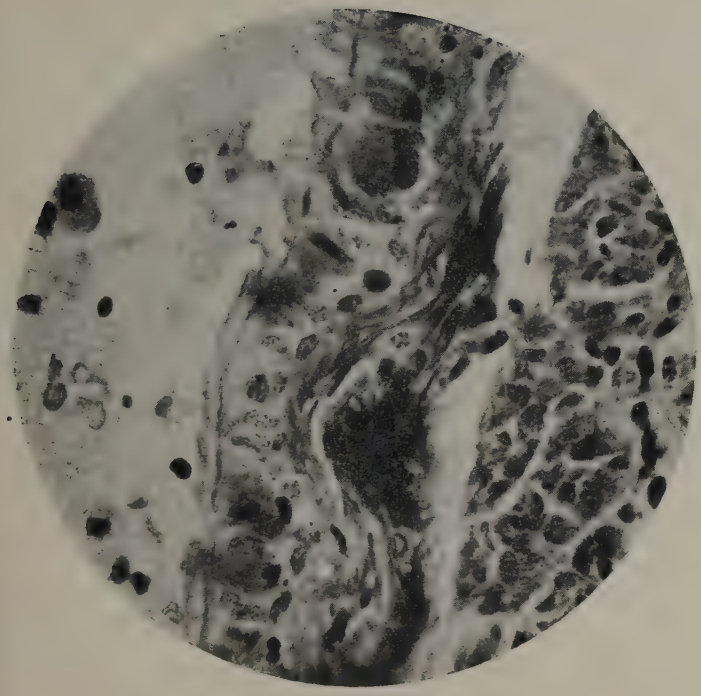
Il convient d'abord pour situer ces divers éléments que nous donnions une rapide vue d'ensemble de la structure histologique de la paroi bronchique. Celle-ci est constituée toujours par les mêmes éléments, qui comprennent de dedans en dehors : la *muqueuse* doublée de la puissante membrane élastique interne et de la couche musculaire ; puis la *sous-muqueuse,* faite de tissu conjonctif lâche renfermant de riches réseaux vasculaires sanguins et lymphatiques et les amas des glandes bronchiques ; puis la *tunique fibro-cartilagineuse ;* enfin la péribronche ou adventice. Dans les bronchioles de moins d'un millimètre, ces deux couches se résolvent en une seule, d'où les pièces cartilagineuses ont disparu. C'est la tunique fibro-élastique.

L'épithélium trachéo-bronchique entre dans la catégorie des *épithéliums cylindriques ciliés ;* habituellement il est pluristratifié, tout en diminuant de hauteur à mesure que se réduit le calibre bronchique. On distingue dans cet épithélium des *cellules ciliées* et des *cellules caliciformes* en surface, puis des *cellules intermédiaires* et enfin des *cellules basales.*

CELLULES CILIÉES

Ce sont des cellules cylindriques ou plutôt cylindro-coniques, dont la hauteur varie entre 0 mm. 06 et 0 mm. 03. Elles possèdent une extrémité effilée profonde, par laquelle elles reposent sur la surface qu'elles contribuent à revêtir, soit directement dans les épithéliums unistratifiés, soit par de courtes ramifications semblables à des racines, qui s'effilent en pointe entre les cellules intermédiaires. A mi-hauteur du corps cellulaire, on trouve un beau *noyau,* rond ou ovalaire, possédant un réseau chromatique grêle et bien dessiné, avec un ou deux nucléoles. L'extrémité supérieure répond à la surface libre et porte les cils vibratiles. Ceux-ci s'insèrent sur un *plateau cuticulaire,* au nombre de 10 à 30 par cellule. Ce plateau cuticulaire est en continuité étroite avec celui de la cellule voisine, formant une cuticule transcellulaire qui est un solide lien d'union, et d'ailleurs le seul, puisque les faces latérales intercellulaires sont libres, séparées par des espaces extrêmement minces, où peuvent s'insinuer éventuellement cellules ou fluides. On comprend donc que ces cellules desquament par plaques, comme on l'observe lors des examens des expectorations (pl. I et II).

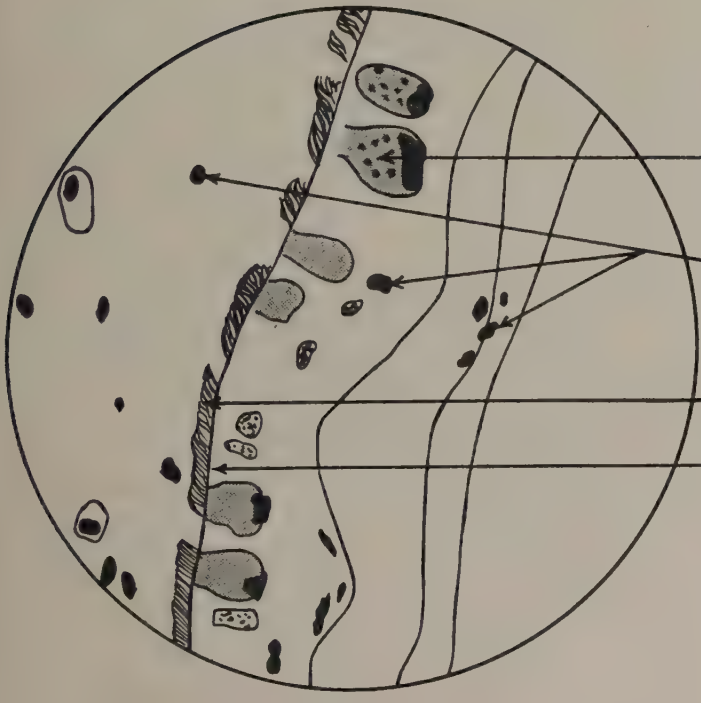
Les cils, fins bâtonnets longs de 5 à 7 mm. environ sont implantés sur la surface cuticulaire, comme les poils d'une brosse. A leur insertion, on a décrit des corpuscules basaux.

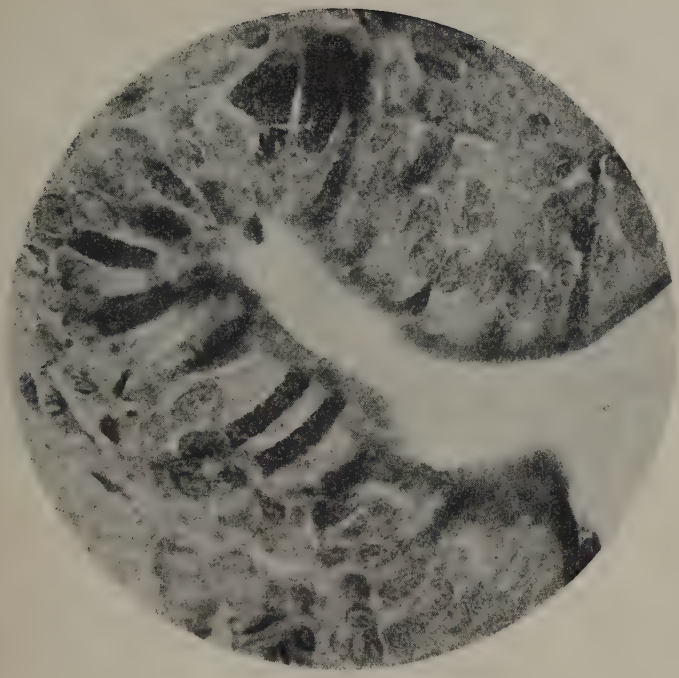


ÉPITHÉLIUM
BRONCHIQUE

Noter l'intense diapédèse leucocytaire (vert-lumière-obj. immersion)

(microphotoMangini)


Cellule caliciforme, avec noyau basal et grains de mucigène bien visibles.
Leucocytes traversant l'épithélium.
Cils vibratiles.
Plateau cuticulaire.



Cellules Caliciformes Bronchiques

Noter l'aspect hetérogène de la substance muqueuse réalisé par les grains de mucigène. (Muci-carmin) (Obj. immersion)

(microphotoMangini)

D'ailleurs Rouget a montré la continuité des cils et du protoplasme, qui semblent s'y continuer en traînée ; ce seraient donc des prolongements protoplasmiques à travers la membrane cuticulaire. Ils ne sont pas particulièrement fragiles, malgré leur ténuité, et Ranvier a montré que dans les cellules recueillies dans le liquide de sécrétion du coryza, si le plateau cuticulaire disparaît, les cils persistent et naissent alors directement du corps cellulaire.

Ces cils vibratiles ne représentent pas pour l'épithélium qui les supporte un attribut spécifique. En effet Mathias Duval écrit que « le fait de posséder des cils vibratiles est un fait d'adaptation à des fonctions particulières, et peut se produire d'une espèce animale à l'autre, d'une manière indifférente pour chaque espèce d'épithélium ».

Les cellules à cils vibratiles, élément capital de l'excrétion du mucus, s'étendent sur toute la surface de l'épithélium trachéo-bronchique, du larynx aux terminaisons des bronchioles. Celles-ci sont toujours revêtues de l'épithélium cylindrique cilié unistratifié ; classiquement, si l'on poursuit vers la bronchiole respiratoire, on ne trouve plus qu'un épithélium cubique. En fait, Clara (1937) a montré que ces bronchioles respiratoires, zones de transition entre l'élément bronchique et alvéolaire, pouvaient être tapissées d'épithélium cilié cylindrique, qui offre d'ailleurs toutes les formes de transition avec l'épithélium cubique et aplati. Il a même précisé que l'on pouvait voir les cellules ciliées gagner jusqu'aux canaux alvéolaires, ne ménageant aucune transition avec l'épithélium alvéolaire. Le « tapis roulant » que constitue ces cils vibratiles est bien étendu sur la totalité de la hauteur de l'arbre trachéo-bronchique.

L'épithélium cilié est d'ailleurs *sujet à variation*. Prenant a prouvé qu'il existe des transformations locales de cellules cylindriques en cellules cubiques, en dehors des métaplasies, que nous retrouverons plus loin ; il insiste aussi sur le fait qu'habituellement les cellules ciliées sont groupées par paquet de deux ou trois, ou bien alternent avec les cellules muqueuses. D'autres fois au contraire, elles sont complètement isolées ou se présentent par plages ; en dehors de toute influence pathologique.

Normalement les cellules ciliées qui dégénèrent et tombent dans la lumière bronchique, sont remplacées par une poussée progressive des cellules basales et intermédiaires. Brites pense qu'il existe toutes les *formes de transition* entre les cellules ciliées et les cellules basales, dont l'aspect cunéiforme est dû à la pression réciproque exercée au sein de l'épithélium. Dans les grosses bronches, les cellules *intermédiaires* sont nombreuses, en plu-

sieurs rangées, très aplaties, alors que dans les petites bronches elles prennent accès directement, en une seule épaisseur, sur la basale. Si la paroi bronchique est épaisse, contre cette basale se trouve une couche de cellules trapues denses, à gros noyau, alignées à la même hauteur, ce sont les *cellules basales*.

La *croissance de l'épithélium* se fait donc de bas en haut, cellules basales, intermédiaires, puis cellules ciliées, qui acquièrent cils et cuticule, au fur et à mesure de leur accession en surface. Policard et Galy font remarquer qu'à l'extrémité des bronches on doit aussi considérer un mode de croissance horizontal, en surface, par glissement. Il peut d'ailleurs se produire, à côté de ces régénérations typiques, des régénérations atypiques, réalisant soit des aspects simulant l'épithélium glandulaire cubique, soit des aspects de masse syncytiales à nombreux noyaux.

CELLULES CALICIFORMES

Elles sont à peu près de la même taille que les cellules ciliées, souvent un peu plus courtes. Leur *noyau*, arrondi et riche en chromatine, est plus ou moins refoulé vers la base de l'épithélium, sur laquelle elles reposent, comme les cellules à cils vibratiles. La moitié supérieure du corps cellulaire, ou quelquefois une plus grande partie, est occupée par le produit de sécrétion, le mucus. Celui-ci est habituellement contenu dans une cavité en forme de « verre à boire » ou de « calice » ; cette substance d'ailleurs fait souvent saillie à la surface de l'épithélium, en sortant sous forme de bouchon par l'orifice de la cavité. La morphologie cellulaire peut être assez variable, suivant que la cellule est au repos ou en activité sécrétrice.

Duval, puis Ranvier ont noté qu'à un examen minutieux la cavité de la cellule caliciforme, pleine du produit de sécrétion, n'était pas un « espace nettement délimité, creusé à l'emporte-pièce dans le corps cellulaire ». En fait, le protoplasme cellulaire environnant pousse au sein même de la cavité caliciforme de *fines travées*, qui en s'anastomosant constituent un réseau, dans les mailles duquel se trouve le produit à sécréter. Dans une vue d'ensemble, toutes ces mailles très larges figurent une cavité unique ouverte à la surface. Retenons cette disposition spéciale de la cellule muqueuse, nous en verrons tout l'intérêt en étudiant la physiologie de la sécrétion du mucus (pl. I et II).

Les cellules caliciformes, sur l'épithélium bronchique, alternent avec les cellules ciliées ; *leur nombre et leur densité* peuvent être *extrêmement variables* d'un individu à l'autre, d'un jour à

l'autre même chez un seul sujet ; on peut trouver des plages presque continues de caliciformes qui alternent ensuite avec d'autres plages qui en sont presque dépourvues. Ces modifications, on le sait, peuvent être pathologiques, mais aussi se produire sous des influences minimes, si bien qu'on ne peut guère dire si elles relèvent du normal ou de l'anormal.

Ces variations cellulaires des caliciformes, rapides et massives quelquefois, représentent un phénomène capital dans la pathologie du mucus, comme nous aurons à l'envisager spécialement à propos de l'accès d'asthme. Elles s'expliquent et sont possibles du fait de leur *origine*. En effet, Kolliker, et surtout Prenant (1907) ont montré que les cellules muqueuses prenaient naissance directement des cellules à cils vibratiles ; la croissance de l'épithélium bronchique se ferait donc dans le sens, cellules basales, puis intermédiaires, puis ciliées, enfin muqueuses. La *transformation des cellules ciliées* en cellules muqueuses est marquée par l'accumulation du mucus dans la partie superficielle du corps cellulaire, par la diminution de grosseur et l'effacement complet des corpuscules basaux, par l'amincissement et la perte de colorabilité des cils. Dans certains cas, les cils paraissent devenir de simples travées du réseau qui forme la charpente du réseau muqueux.

Les cellules à mucus sont réparties sur l'ensemble de la trachée et des bronches, où elles sont plus nombreuses que dans cette dernière. On admet généralement qu'elles diminuent en même temps que le calibre bronchique ; elles disparaissent à peu près dans les bronches de moins d'une demi-millimètre de diamètre ; c'est-à-dire qu'on les trouve encore dans les bronchioles d'un certain calibre. A l'extrémité des bronchioles terminales on ne les constate plus ; mais Clara a attiré l'attention sur une disposition cellulaire spéciale à ce niveau. Il y décrit des cellules bombant dans la lumière bronchique, sous forme de proéminence en doigt de gant, qui viennent plonger dans la lumière bronchique. Ces formations ont une extrémité libre souvent épaissie en boules qu'il dénomme « vésicule pédiculée ». Ces prolongements contiennent des granulations beaucoup plus abondantes que dans le corps cellulaire lui-même, qui disparaissent peu à peu en se dissolvant dans la substance cellulaire.

Clara suppose que ces prolongements sont faits d'une substance colloïdale visqueuse, mais qui ne serait pas du mucus, car elle n'en a pas les affinités tinctoriales. Cette matière s'élimine progressivement ou par rupture du prolongement, qui laisse échapper son contenu. Pour Clara, il s'agit d'une sécrétion authentique, dont les granulations constituent les stades préalables.

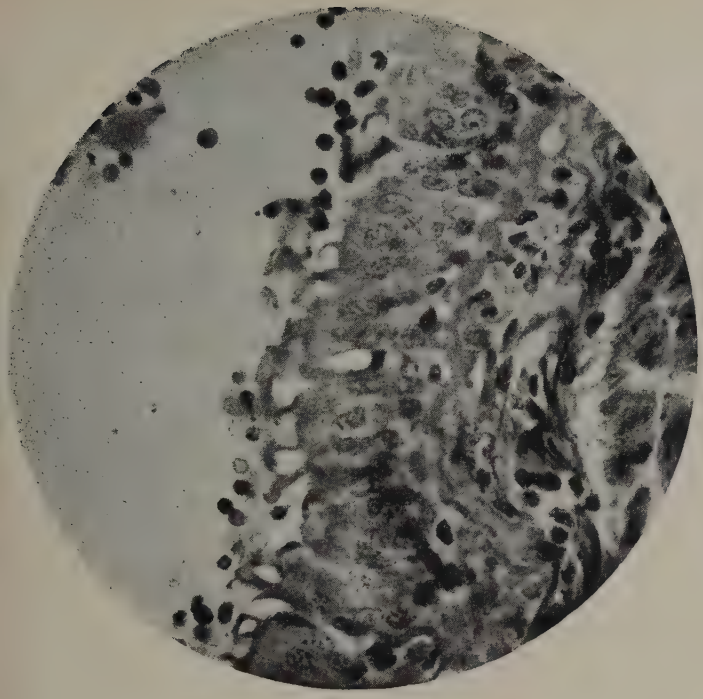
Il est intéressant de noter la possibilité d'une *sécrétion de surface jusqu'aux petites bronchioles,* fait que nous rappellerons en étudiant la physiologie de l'excrétion du mucus.

Dans les bronches, les cellules muqueuses sont volontiers groupées au fond des replis de l'épithélium, par bouquet de cinq ou six ; précisons enfin qu'elles rentrent dans la catégorie histologique des cellules muqueuses ouvertes.

Cet épithélium trachéo-bronchique, dans lequel on distingue les cellules ciliées, caliciformes, intermédiaires et basales, est d'*origine endodermique,* provenant d'un bourgeon de l'intestin antérieur. On a réussi à en réaliser des *greffes* à l'intérieur de la paroi bronchique, qui évoluent vers la constitution de kystes à épithélium cylindrique ou cubique. Policard et Galy remarquent que ces *cultures in vitro* d'embryon « démontrent la capacité élevée de croissance de l'épithélium » et ils attirent l'attention sur la possibilité de nappes de cellules bronchiques ciliées, animées d'un mouvement vibratile actif et coordonné, qui s'exécute sans but évident, alors qu'il n'y a encore aucune fibre nerveuse. Ils en concluent à la résistance des cellules ciliées et à la persistance des mouvements ciliaires qui ne cessent qu'avec la mort cellulaire.

Les rapports cellulaires de cet épithélium bronchique peuvent être perturbés par la migration, à l'état normal, de leucocytes sanguins, polynucléaires, lymphocytes, avec ou sans tendance plasmocytaire. Ceux-ci sont issus des capillaires bronchiques ou des amas lymphoïdes si fréquents dans la paroi de la bronche et se frayent un passage dans les espaces intercellulaires ; nous nous souvenons en effet qu'il n'existe pas d'union entre les corps cellulaires. Ils finissent par tomber dans la lumière bronchique. Il est bien sûr que ce processus physiologique s'exagère considérablement lors de certains troubles. *Cette leucodiapédèse* ne doit jamais être perdue de vue dans l'étude de la sécrétion bronchique ; nous l'y retrouverons (pl. III).

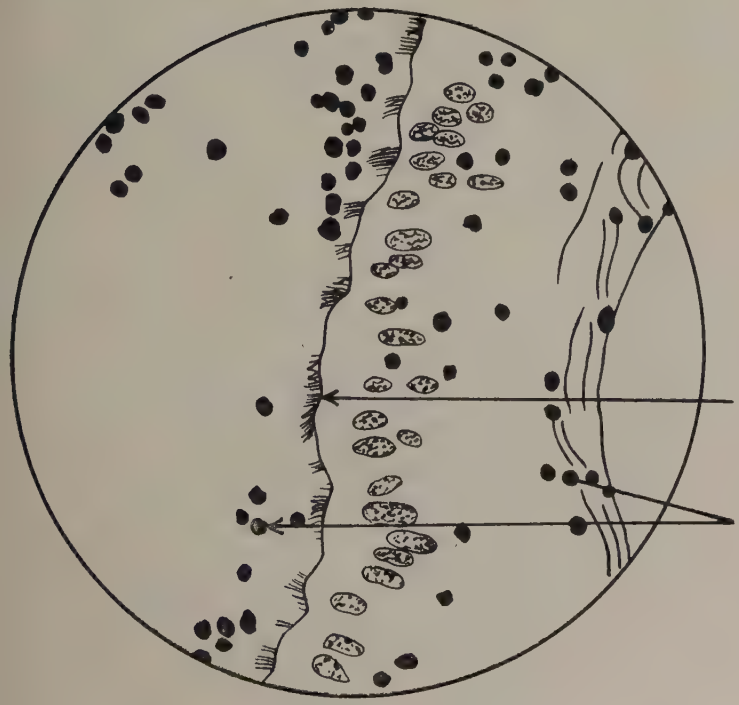
Il nous faut enfin signaler que, comme beaucoup d'autres, l'épithélium trachéo-bronchique est sujet à des *métaplasies.* Elles consistent dans la formation d'épithélium pavimenteux stratifié, ou d'épithélium corné ; on peut voir, dans certaines affections, un épaississement important des couches cellulaires, avec kératinisation superficielle. Ces métaplasies prennent naissance à partir des cellules basales, dont la grande activité peut être déviée sous diverses influences, telles qu'infection, inflammation, avitaminose.

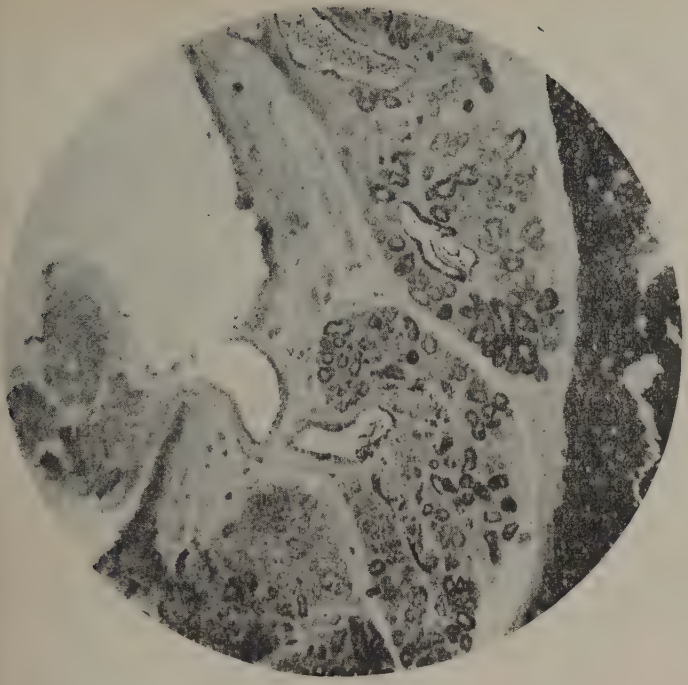


EPITHÉLIUM
BRONCHIQUE

Diapédèse
leucocytaire très
marquée.
(vert-lumière)
(obj. immersion)

(microphotoMangini)

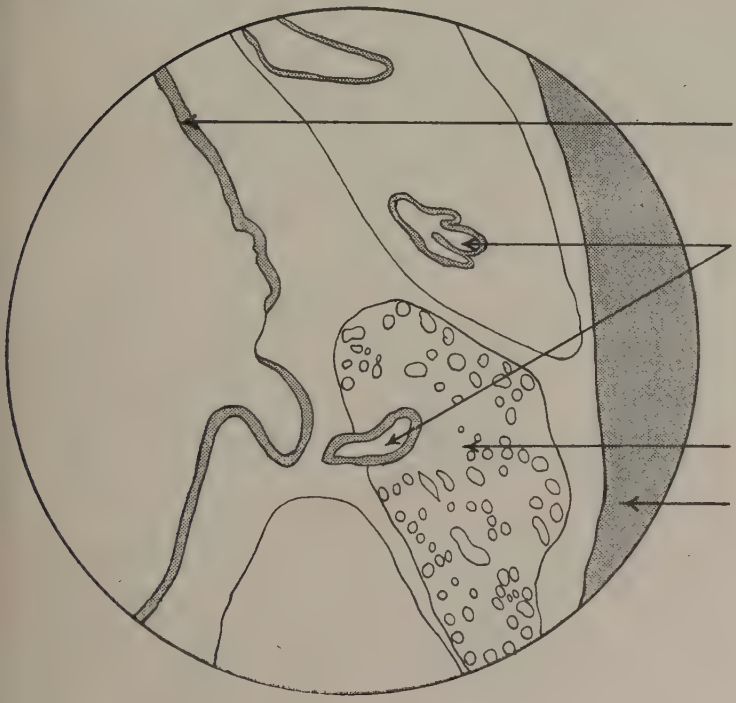




PAROI D'UNE BRONCHE DE MOYEN CALIBRE.

Aspect général des glandes bronchiques, avec leurs canaux excréteurs. (thionine)

(microphotoMangini)



GLANDES BRONCHIQUES

Elles peuvent se présenter sous *deux types généraux,* ce peut être des *glandes en grappes* constituées d'acini groupés en plusieurs lobules comme dans les bronches d'un calibre important ou formées d'un seul lobule comme dans les petites bronches ; d'autres fois, et c'est le cas le moins fréquent, elles s'ordonnent autour d'un tube plus ou moins ramifié, les acinis débouchant dans ce tube et réalisant la disposition dite *tubulo-acineuse.*

Leur *topographie* dans la paroi trachéo-bronchique est variable avec le niveau envisagé. En moyenne, les glandes sont situées dans la couche sous-muqueuse, entre la couche musculaire qui les sépare de la lumière bronchique et les formations fibro-cartilagineuses, pouvant déborder celles-ci. Dans la trachée, elles sont de petite taille en regard des anneaux cartilagineux et moins nombreuses qu'entre les cartilages, où elles atteignent de grandes dimensions, se prolongeant jusqu'à 2 mm. en profondeur ; plongeant en arrière de l'armature cartilagineuse vers la gaine péribronchique ; cette disposition se retrouve encore dans les grosses bronches ; puis s'atténue dans les bronches plus petites, où les glandes existent surtout en dedans de l'appareil fibro-cartilagineux. Le *canal excréteur* de ces glandes se glisse par un trajet long et oblique par rapport à la muqueuse et s'ouvre dans une dépression de celle-ci. Il a donc un cheminement prolongé dans les interstices des faisceaux musculaires et l'on comprend bien que cette disposition n'est pas très favorable à l'évacuation des produits de sécrétion, ce canal pouvant être facilement comprimé (pl. IV).

La *répartition* des glandes trachéo-bronchiques est fonction du calibre du segment intéressé. Grossièrement, elles sont volumineuses et nombreuses dans la trachée et les grosses bronches, puis elles vont en diminuant de volume et de nombre dans les petites bronches. Pour Mollendorf, elles disparaissent en même temps que les pièces cartilagineuses. Miller, fixe à 2 mm. le calibre minimum des bronches pourvues d'éléments glandulaires. Cependant de nombreuses variations individuelles sont possibles.

Les cellules glandulaires broncho-trachéales sont groupées en acini arrondis ; leur pôle sécréteur est tourné vers la lumière de l'acinus où se rassemble et d'où s'élimine la sécrétion par les canaux excréteurs. La nature même des cellules glandulaires a été longtemps ignorée, puis controversée et il a fallu de nombreux travaux pour qu'on puisse en arriver à une conception

plus satisfaisante. En effet, on admet de plus en plus actuellement, et c'est l'avis de Policard et Galy dans leur récent ouvrage, que les glandes trachéo-bronchiques sont assimilables aux glandes salivaires, c'est-à-dire qu'elles se divisent en *glandes muqueuses, séreuses* ou *mixtes*. Nous insisterons enfin sur le fait fondamental de la grande mutabilité de ces catégories, des possibilités très diverses de leurs aspects histologiques.

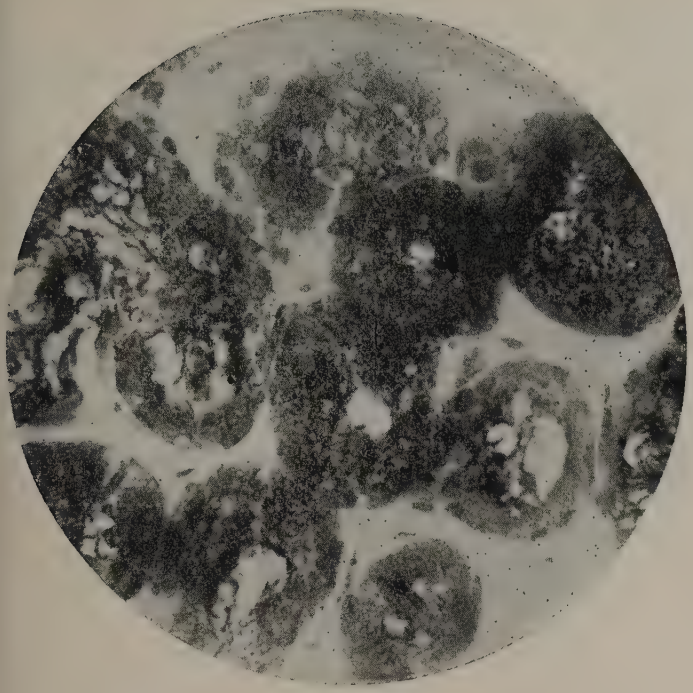
Les *cellules muqueuses* peuvent se présenter sous différents aspects et c'est le mérite de Bonne (1901) d'avoir montré que ces aspects ne représentent que les différentes phases du fonctionnement glandulaire, du « crinocycle » suivant le terme qu'il lui consacre. Ces cellules muqueuses peuvent apparaître granuleuses, ayant diminué de volume, comme rétractées ; à ce moment le noyau paraît volumineux et occupe le centre du corps cellulaire ; plus souvent, elles sont claires, bien colorées et leur noyau, souvent aplati, dense, est refoulé vers la base de la cellule contre la basale. Un examen minutieux révèle d'ailleurs que cette base cellulaire s'effile plus ou moins latéralement et qu'elle vient s'imbriquer sous le pied de la cellule voisine, comme les tuiles d'un toit.

Le protoplasme cellulaire étudié à l'immersion n'est pas homogène et à la faveur d'une bonne coloration on peut y reconnaître des granulations arrondies, très fines, plus réfringentes que le reste du corps cellulaire, séparées par une trame trabéculaire (pl. V, VI, VII).

D'autres fois encore, et nous en reproduisons des exemples, on peut voir apparaître des vacuoles claires à l'intérieur du corps cellulaire ; et, surtout avec les colorants métachromatiques, on s'aperçoit que le pourtour de ces vacuoles n'est pas coloré à la base de la cellule, mais qu'au fur et à mesure que l'on s'approche du pôle excréteur, leur pourtour a de plus en plus fixé le colorant spécifique (pl. XII, XIII).

Les *cellules séreuses* sont plus petites que les cellules muqueuses, plus ramassées et cubiques ; leur cytoplasme est plus homogène, très finement granuleux, d'aspect chagriné quelquefois ; leur noyau est nettement plus volumineux que celui des cellules muqueuses, il est arrondi et situé vers le milieu de la hauteur du corps cellulaire ; ce noyau contient une chromatine en grains irréguliers, anguleux, rarement on y trouve un nucléole. Enfin leur base est habituellement nette et rectiligne et ne s'insinue pas latéralement comme celle des cellules muqueuses (pl. VIII).

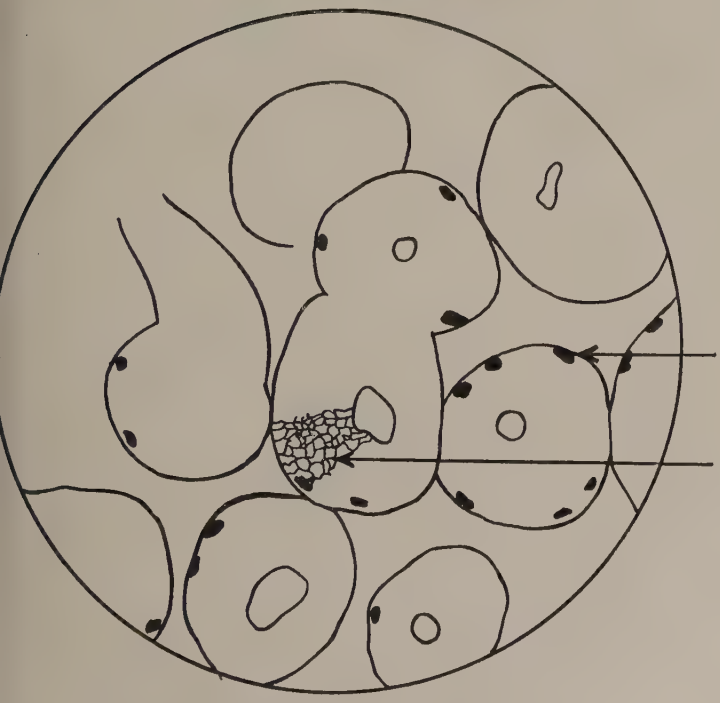
Voici donc les deux aspects cellulaires fondamentaux que l'on peut trouver dans les acini glandulaires trachéo-bronchi-

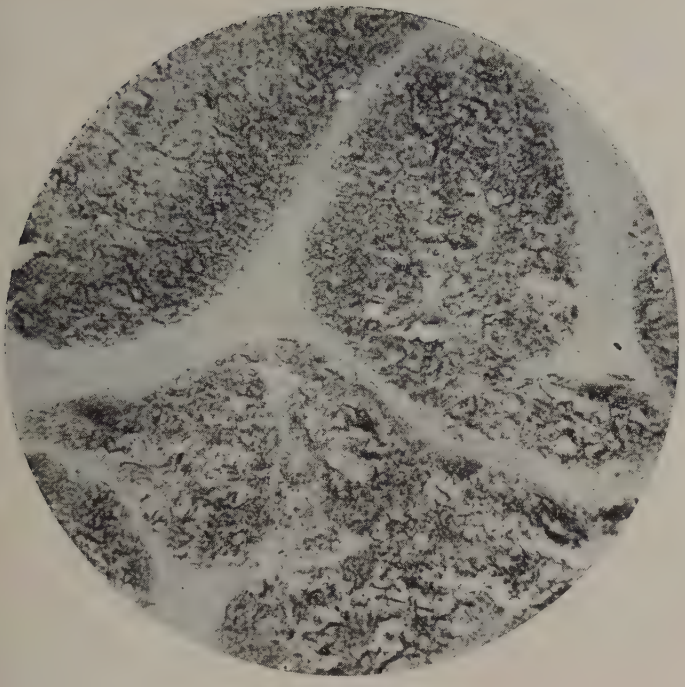


GLANDES MUQUEUSES (BRONCHES)

Aspect finement réticulé; noyaux strictement périphériques.
(muci-carmin)

(microphotoMangini)

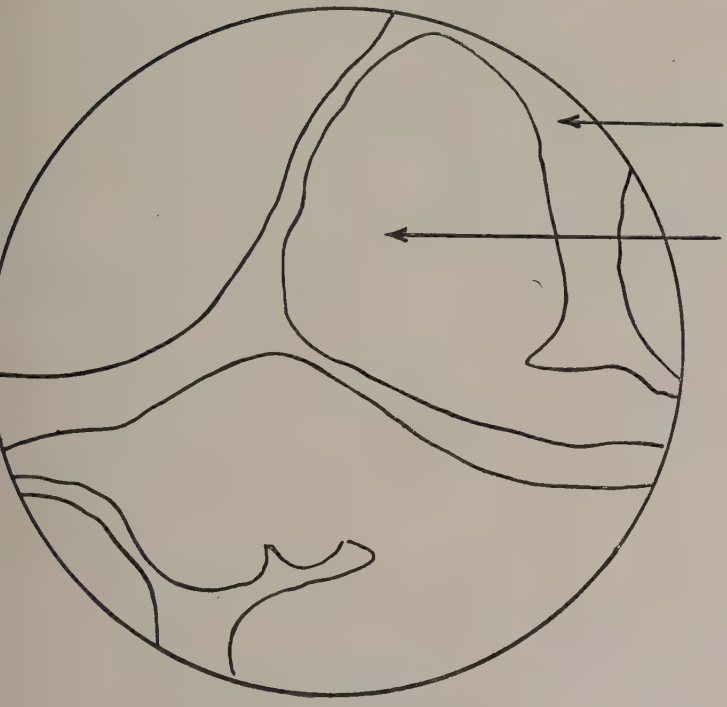


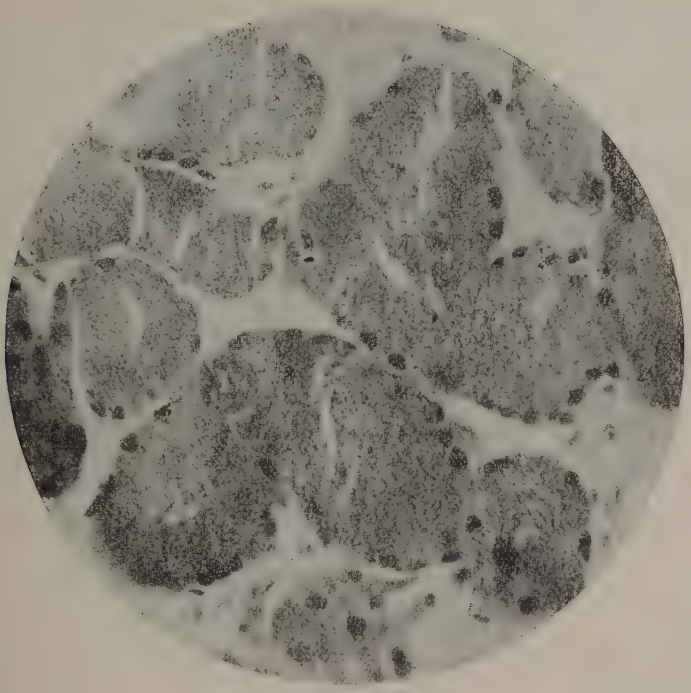


GLANDES MUQUEUSES (LUETTE)

Noter l'aspect finement réticulé; le colorant électif ne se fixe que sur le pourtour d'innombrables petites vacuoles, (coloration thionine)

(microphotoMangini)

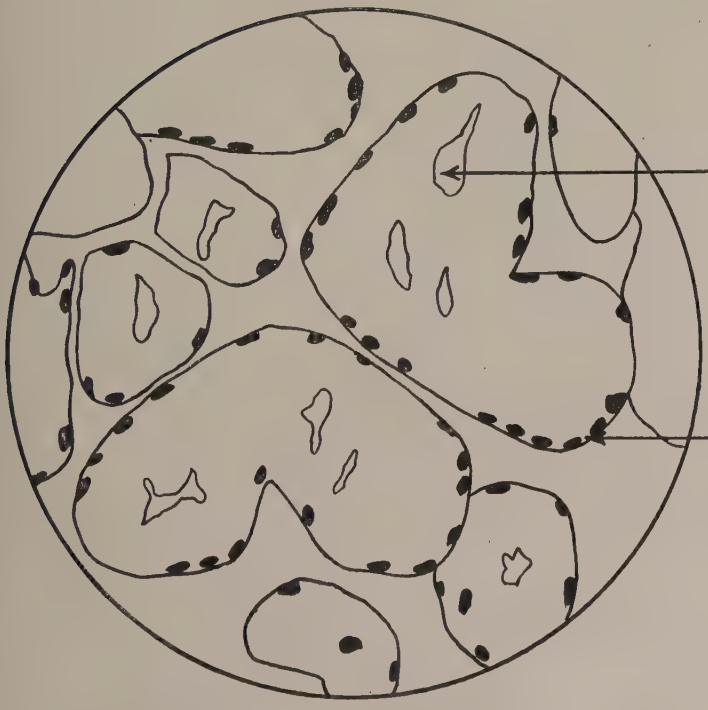


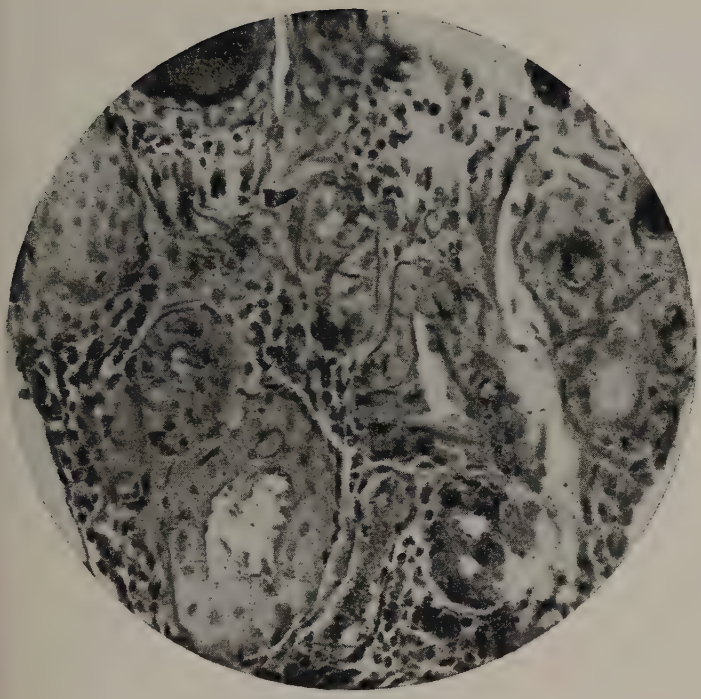


GLANDES MUQUEUSES (LARYNX)

Aspect très finement réticulé; lumière glandulaire centrale pas toujours très reconnaissable - Gros noyaux périphériques.
(toluidine)

(microphotoMangini)

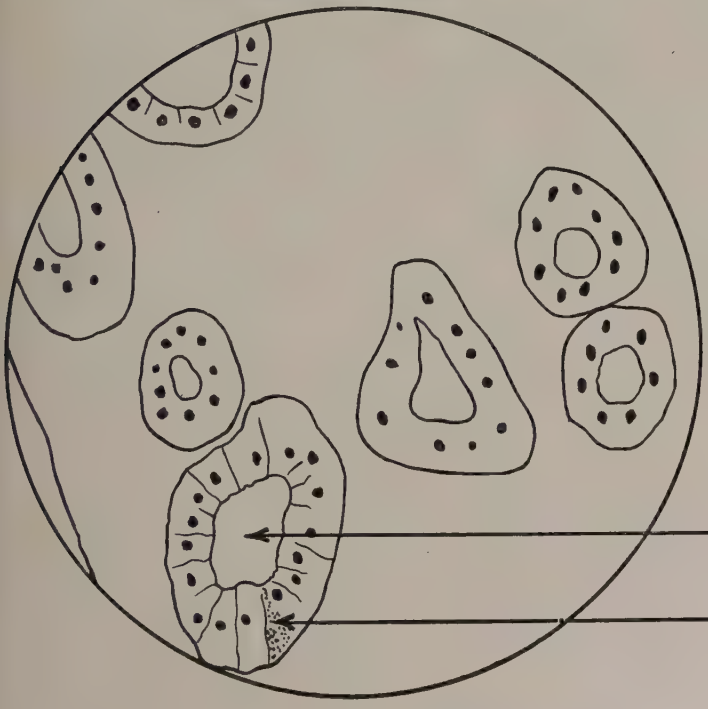




GLANDES
BRONCHIQUES
SÉREUSES

Aspect régu ier, avec gros noyau central (muci-carmin) Cytoplasme homogène

(microphotoMangini)



ques. Ces deux aspects cellulaires se groupent habituellement par acinus et même par bouquet glandulaire, celui-ci étant entièrement muqueux ou entièrement séreux. Cependant de multiples variations peuvent s'observer.

En effet on peut voir comme nous le montrons sur nos reproductions photographiques les éléments séreux et les éléments muqueux coexister au sein d'une même glande, d'un même acinus et même à l'intérieur d'une seule cellule. Nous avons observé en effet des inclusions nettement muqueuses, carminophiles ou métachromatiques, au sein d'un élément cellulaire dont la topographie générale lui attribuait une nature séreuse (pl. IX, X, XI).

Ces faits ne sont d'ailleurs pas nouveaux du tout : Bonne, dès 1901, écrit que « le cytoplasme et le produit de sécrétion des cellules granuleuses (c'est-à-dire séreuses) peuvent présenter certaines particularités chromatiques qui les rapprochent de ceux des cellules mucipares et en font une espèce intermédiaire. On s'explique ainsi la facilité avec laquelle ces cellules, dont les caractères sont en quelque sorte instables, subissent, sous l'influence de certains processus pathologiques, l'inversion de leur type sécrétoire ». D'autre part il insiste sur l'extrême diversité de la structure du cytoplasme des cellules séreuses, à tel point qu'on ne peut les prendre toutes pour les phases d'un crinocycle, mais pour des variétés différentes des glandes séreuses, qui sont très labiles et peuvent devenir muqueuses.

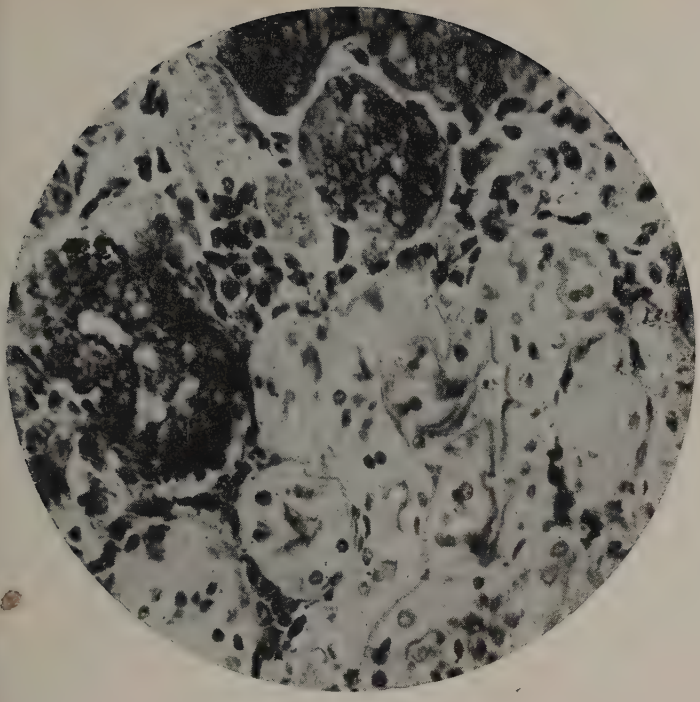
Jarvi (cité par Policard et Galy) remarque que le protoplasme de nombreuses cellules dont les caractères histologiques sont séreux, prennent cependant les colorants spécifiques du mucus ; pour lui, normalement ces éléments séreux contiennent une substance très proche de la mucine et sous une influence légère, l'élément entier peut prendre le type muqueux. Nos constatations histologiques nous ont confirmé tout à fait dans cette manière de voir, et contrairement aux affirmations des histologistes du siècle dernier, qui constataient une prédominance de glandes séreuses, nous avons toujours trouvé un beaucoup plus grand nombre d'éléments muqueux sur toutes les coupes de trachée ou de bronches que nous avons examinées.

C'est pourquoi nous acceptons très volontiers les récentes conclusions formulées sur ce point par Policard et Galy (1945). Comme à eux, il nous est apparu qu'il est très difficile de décrire séparément des éléments glandulaires séreux et muqueux. En fait, on peut découvrir tous les intermédiaires entre ces deux types. Policard et Galy écrivent très justement « qu'ils sont les deux extrémités d'une série entre lesquelles se trouvent des formes intermédiaires ».

On peut donc concevoir le système glandulaire bronchique comme formé d'éléments essentiellement variables, qui peuvent sous des influences assez minimes s'orienter rapidement vers un type sécrétoire séreux, fluide ou vers un type sécrétoire muqueux, plus ou moins visqueux. Si l'on rapproche de ce fait la possibilité, que nous connaissons, de transformations souvent massives des cellules ciliées en cellules caliciformes, on comprend quel puissant potentiel sécrétoire peut se trouver déclenché, quelquefois avec rapidité, réalisant vers un des deux types sécrétoires principaux ces décharges massives, dont on observe souvent l'éventualité redoutable. On comprend aussi quelle souplesse et quelle variété dans la sécrétion empruntent les glandes trachéo-bronchiques, dont les produits peuvent varier depuis le fluide presque aqueux jusqu'à la gomme épaisse et visqueuse des bouchons muqueux. Nous reprendrons ces conceptions de la sécrétion trachéo-bronchique en étudiant sa physiologie.

Les glandes bronchiques, quelque soit leur type, déversent leurs produits élaborés dans la lumière bronchique par l'intermédiaire d'un *canal excréteur*. Celui-ci est allongé, presque parallèle à la muqueuse ou très oblique et s'ouvre dans un repli de celle-ci revêtu d'un épithélium cilié habituel. Le canal avant son embouchure présente un rétrécissement (Bonne) parallèle, au niveau duquel l'épithélium n'est plus vibratile ; puis si l'on se rapproche un peu plus des paquets glandulaires, on observe des cellules épithéliales secrétrices dont le polymorphisme est souvent assez marqué. Ces cellules bordantes du canal excréteur participent à la sécrétion muqueuse et Bonne pense même que leur sécrétion est plus fluide, moins riche en éléments figurés et qu'elle serait destinée à faciliter par dilution la sécrétion de la glande elle-même.

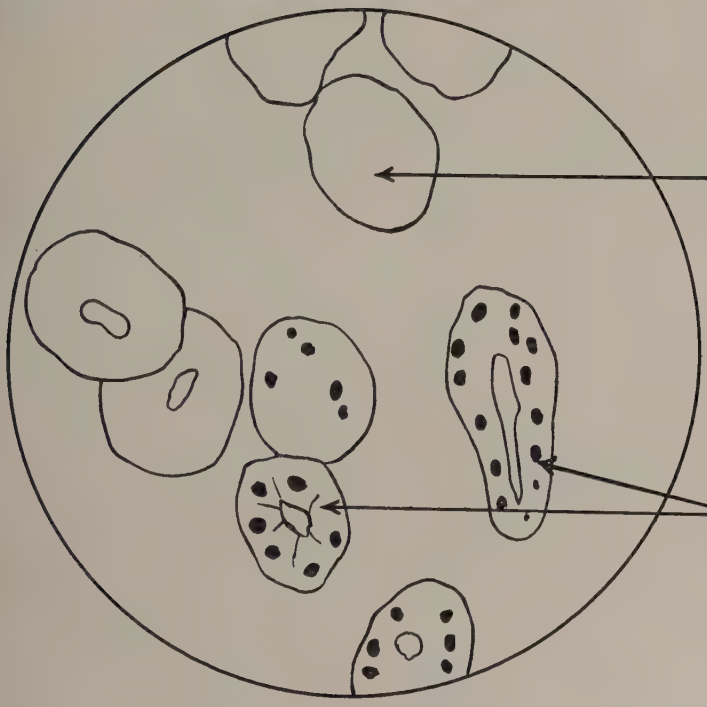
On a remarqué depuis longtemps qu'entre l'épithélium bronchique et les glandes existaient des *amas leucocytaires* soit lymphoïdes, soit polynucléaires, parfois si importants qu'ils peuvent soulever la muqueuse en petits follicules. De ces follicules on peut voir des leucocytes migrer vers les acini glandulaires, se frayer un chemin entre les cellules sécrétrices, passer dans la cavité puis dans les canaux. Par contre il n'y aurait pas de leucodiapédèse entre les cellules des canaux. Ce *passage de globules blancs* dans la sécrétion bronchique, que l'on retrouve aussi bien dans la muqueuse que dans les glandes, représente certainement un processus particulier de la sécrétion (pl. III). Les globules blancs doivent exercer, outre leurs propriétés phagocytaires, un rôle sécréteur essentiel en libérant, par exemple, les

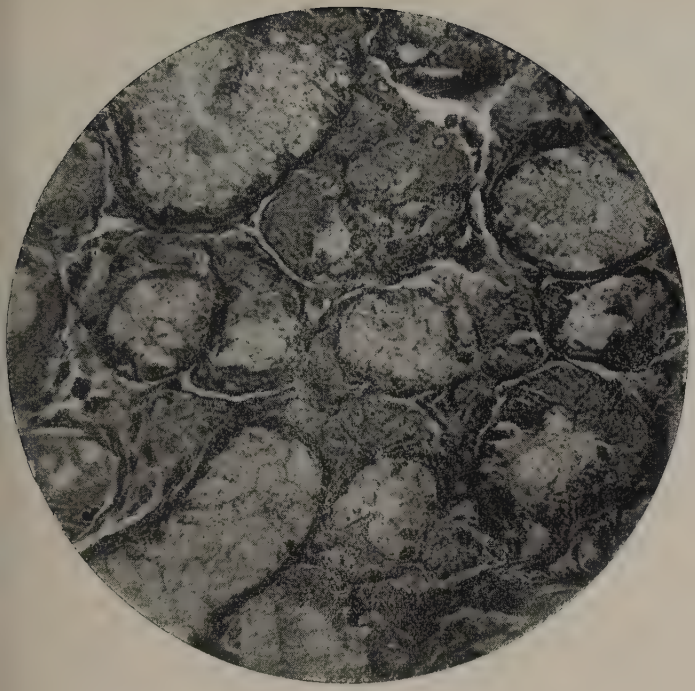


GLANDES BRONCHIQUES

Cœxistence au sein d'une même glande d'éléments séreux et muqueux typiques. (thionine)

(*microphotoMangini*)

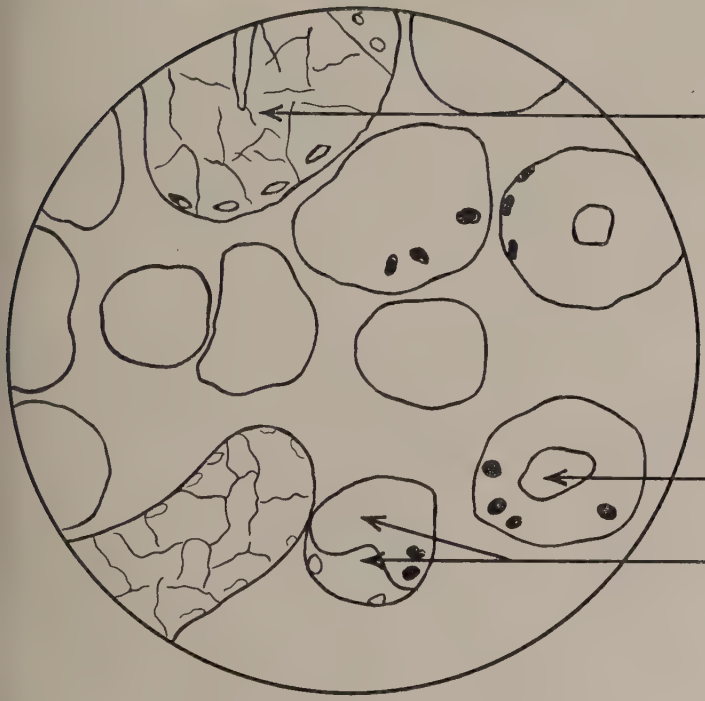




GLANDES BRONCHIQUES

Cœxistence de cellules séreuses et muqueuses - Noter leur présence au sein d'un même paquet glandulaire. (trichrome Masson)

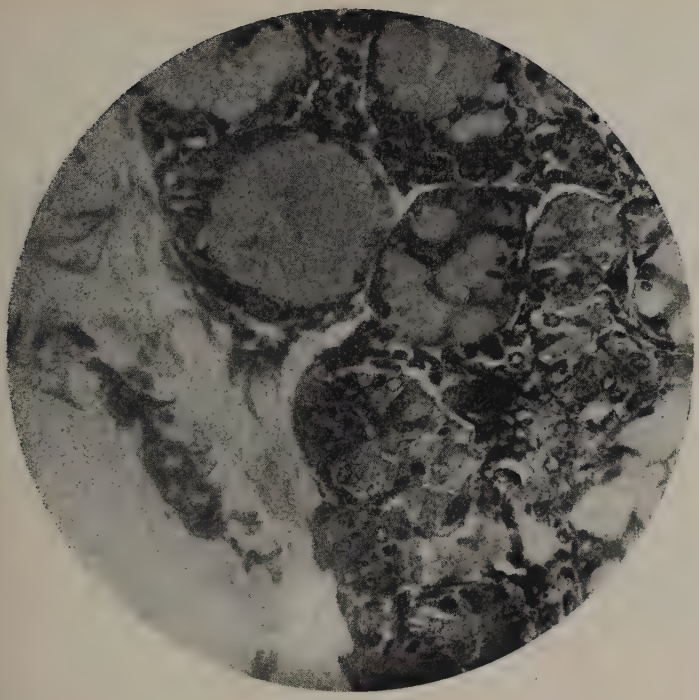
(microphotoMangini)



Glandes muqueuses (noyaux strictement périphériques).

Glandes séreuses (noyeux plus centraux).

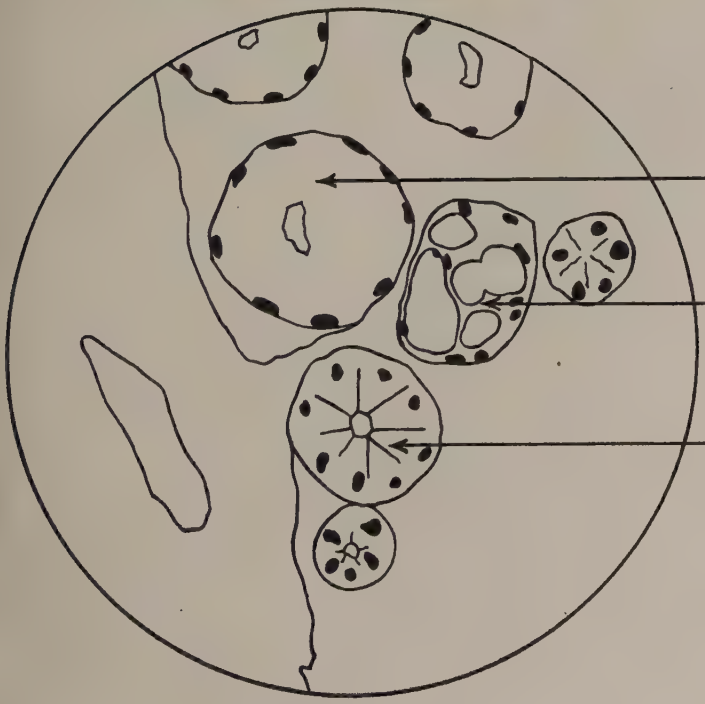
Cœxistence d'éléments séreux et muqueux au sein d'un même îlot glandulaire.



GLANDES BRONCHIQUES

Cœxistence d'éléments muqueux et séreux au sein d'un même lobule. (trichrome Masson)

(microphotoMangini)


Glande muqueuse (noyaux périphériques).
Glande séreuse et muqueuse au sein d'un même élément.
Glande séreuse (noyaux plus centraux).

nombreuses granulations qu'ils contiennent. Ranvier ne les dénomme-t-il pas « glandes uni-cellulaires mobiles » ?

Nous avons déjà vu que les glandes bronchiques représentaient un élément très variable qualitativement ; elles sont sujettes aussi à de grandes *variations individuelles* et *suivant les espèces*. Il y a certainement, nous l'observons couramment, des sujets plus ou moins bien pourvus de glandes trachéo-bronchiques ; est-ce là un de ces multiples caractères phénotypiques, dont la transmission est assurée héréditairement ? Il y a aussi de grosses variations, souvent difficiles à comprendre, de l'équipement sécrétoire trachéo-bronchique chez les différents ordres de mammifères. Bonne a montré, par exemple, que le rat était presque entièrement dépourvu de glandes, mais possédait en abondance des cellules caliciformes ; que le cobaye avait des acini glandulaires à cellules ciliées et que chez les animaux de grande taille les glandes étaient proportionnellement plus nombreuses, à l'exception du cheval qui n'en possède aucune. De plus Stefko a révélé que dans certaines races humaines, tel les Mongols, on observe d'importantes variations dans la topographie et la répartition des glandes trachéo-bronchiques.

Brites a montré que les glandes sont formées bien avant la naissance et qu'au cinquième mois de la vie intra-utérine le fœtus en possédait déjà un grand nombre. Elles se forment aux dépens de *bourgeons massifs* dont les cellules sont exclusivement issues des cellules basales de l'épithélium, les seules qui présentent des figures de division nombreuses. Cette origine commune des glandes et des cellules mucipares épithéliales nous expliquent probablement la facilité avec laquelle les constituants glandulaires peuvent évoluer vers le type muqueux. En effet, pour Calleja et Borja Tarrius toutes les glandes du fœtus seraient muqueuses et Krauss affirme même que toutes les glandes trachéales de l'enfant sont également muqueuses.

Enfin tous ces éléments sécréteurs broncho-trachéaux reçoivent une *innervation*, dont les détails ont été récemment étudiés très complètement dans la thèse de Dos Ghali (1940), à laquelle nous empruntons les quelques faits suivants : les glandes reçoivent des fibres nerveuses issues des cellules ganglionnaires de la paroi bronchique, sans que l'on puisse « établir une différenciation tranchée entre les fibres post-ganglionnaires vagales et les fibres post-ganglionnaires sympathiques. Il est très probable que le sympathique et le pneumogastrique participent tous deux à l'innervation des glandes bronchiques » écrivent Larsell et Dow.

Quant à l'épithélium bronchique, pour Dos Ghali, il existe

trois sortes de terminaisons nerveuses « les unes en forme d'anses, déjà décrites par Sunder-Plassmann, pénètrent jusqu'au voisinage des cellules ciliées sans s'y arrêter ; les autres se terminent entre les cellules épithéliales sous forme de petits bâtonnets (Larsell) ; les troisièmes, enfin, pénètrent dans les cellules muqueuses jusqu'au voisinage de leur pôle muqueux (Dos Ghali) ». Ces différentes sortes de terminaisons nerveuses constituent un « champ récepteur » bronchique épithélial différent du « champ récepteur » bronchique musculaire.

TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

Dans l'étude histologique du système broncho-sécréteur, nous avons utilisé en général trois techniques de coloration élective du mucus, auxquelles nous avons adjoint également d'autres colorations non électives. Nous avons toujours essayé de réaliser autant que possible des colorations par nos différentes méthodes sur chaque coupe étudiée, ce système permettant une comparaison très utile.

Parmi les techniques de coloration élective du mucus, nous nous sommes adressés au muci-carmin de Mayer, au vert lumière, et aux colorants métachromatiques, tels que le bleu de toluidine ou la thionine.

Pour le muci-carmin, nous avons utilisé la technique habituelle de coloration triple des noyaux par l'hémalun à froid pendant cinq minutes, du conjonctif et des cytoplasmes par le jaune métanil pendant cinq minutes et enfin des éléments muqueux par le muci-carmin à 10 ou 20 %. Le dernier temps a été pratiqué soit à chaud, pendant deux heures environ, soit à froid, pendant 24 heures. Nous avons obtenu de beaux résultats par cette méthode, mais il nous a semblé qu'ils étaient assez irréguliers, fait que nous avons attribué avec vraisemblance à la défectuosité actuelle du colorant employé.

Le vert-lumière nous a donné de très belles colorations. Nous l'avons utilisé dans la coloration trichromique de Masson en le substituant au bleu d'aniline terminal ; c'est-à-dire que nous avons eu recours successivement au mordançage par l'alun de fer pendant 24 heures à froid, puis à l'hématoxyline de Regaud pendant 24 heures et à la différenciation dans l'alun de fer, réalisant une coloration noire pure des noyaux. On reprend la coupe par la fuchsine acide pendant cinq minutes, on différencie dans l'acide phospho-molybdique à 1 %, qui décolore le collagène et laisse les cytoplasmes colorés en rouge. Puis sans laver, on colore

dans une solution concentrée de vert lumière dans l'alcool à 95°, pendant 5 à 10 minutes, pour différencier enfin dans l'eau acétifiée à 1 %. On obtient ainsi une belle coloration verte du conjonctif et des cellules contenant du mucus. Elle réalise un très bel ensemble histologique tranché et précis, mais c'est une coloration longue et assez délicate à bien réussir.

Enfin, nous avons eu recours aux colorants métachromatiques. Depuis Ehrlich, on désigne sous le nom de métachromasie, le fait que certains colorants teignent certaines substances histologiques en une nuance différente de celle de la solution colorante. Ce phénomène est connu depuis longtemps, mais, Lison, dans des recherches récentes, a montré que la métachromasie est en réalité une véritable réaction histochimique spécifique des esters sulfuriques des polyoses. En effet, quoique la réaction métachromatique indique seulement la présence d'un ester sulfurique de poids moléculaire élevé, en pratique elle sert à déceler les esters sulfuriques des polyoses, qui sont les seuls à donner la réaction métachromatique. Or, dans les tissus animaux, les seuls esters sulfuriques que l'on connaisse sont l'acide chondroïtine sulfurique, constituant du cartilage et l'acide mucoïtine sulfurique, constituant de la mucine. Les colorants métachromatiques, tels que le bleu de toluidine, la thionine, le bleu polychrome, en solution aqueuse non phéniquée, colorent donc électivement les tissus renfermant du cartilage et du mucus. Cette coloration a l'avantage d'une très grande affinité et d'une très grande rapidité.

Nous avons utilisé la technique préconisée par Busnel (1937) : après déparaffinage et lavage des coupes à l'eau distillée, on colore dans une solution de bleu de toluidine à 0,50 % dans l'eau distillée, pendant 1 à 2 minutes au maximum. On sèche la coupe, après avoir rapidement vérifié le degré de coloration au microscope, et on la *déshydrate* rapidement par l'alcool absolu. C'est le seul temps délicat, car l'alcool décolore la coupe si on le laisse trop longtemps ; quelques secondes doivent suffire. On obtient ainsi une teinte violette foncée du mucus, bleu foncé des noyaux, bleu clair des membranes, bleu pâle du cytoplasme ; les globules rouges sont vert d'eau. Cette coloration a l'agrément de la simplicité, de la rapidité, d'une haute spécificité pour les éléments muqueux, son seul reproche est peut-être une finesse moindre qu'avec les précédentes méthodes, mais elle permet la mise en évidence de plus petite quantité de mucus qu'avec le muci-carmin ou le vert-lumière.

Un fait important est encore à rappeler : Chambon (1936) et ses collaborateurs ont démontré spécialement pour le muci-car-

min, que l'intensité de la coloration rouge était exactement proportionnelle à la quantité de mucine vraie contenue dans un liquide donné. Ils ont en effet coloré les diverses fractions protéiques de la mucine par ses colorants électifs et ont montré que c'était uniquement ce corps qui était responsable de leur plus ou moins grande fixation selon sa concentration. Ceci constitue un fait intéressant, dont nous retrouverons l'application ultérieurement.

CHAPITRE III

PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION BRONCHIQUE

La sécrétion bronchique prend naissance, nous l'avons vu, au niveau des cellules caliciformes de l'épithélium et des glandes séro-muqueuses de la paroi bronchique. Puis elle est émise dans la lumière bronchique et alors, par progression lente mais continue, elle parvient dans la trachée et jusqu'à l'orifice glottique, d'où inconsciemment elle passe dans l'œsophage, à moins qu'elle ne soit expectorée au dehors. De son origine cellulaire jusqu'à sa sortie des voies aériennes supérieures, on peut distinguer, dans la destinée de la sécrétion bronchique, deux phases principales : la sécrétion, puis l'excrétion. Ce sont ces deux phases dont nous allons étudier les mécanismes à l'état normal ; nous envisagerons enfin le rôle joué par cette sécrétion trachéo-bronchique dans le système broncho-pulmonaire.

LA SÉCRÉTION BRONCHIQUE

Elle concerne deux phénomènes : l'un intra-cellulaire d'élaboration chimique du mucus, l'autre mécanique de rejet. Déjà Robin, en 1874, envisageait les deux aspects de ce fonctionnement. « Le mécanisme moléculaire de la production des mucosités... consiste essentiellement en un excès dans les épithéliums de l'acte d'assimilation, et de désassimilation ensuite, ayant pour conséquence la formation de la mucosine (ou de quelque autre principe, s'il s'agit de glandes), surtout dans les cellules épithéliales, et son rejet au dehors, lorsqu'il y a afflux sanguin dans ces réseaux capillaires ». Tout le processus sécrétoire est résumé

dans cette phrase : élaboration cellulaire, élimination au dehors coïncidant avec un afflux sanguin, donc avec un apport de fluide plus ou moins aqueux issu du plasma.

Etudions d'abord le phénomène premier d'*assimilation cellulaire*, qu'il se produise aussi bien dans la cellule caliciforme que dans la cellule glandulaire. Galien pensait que les produits de sécrétion s'élaboraient à l'avance dans le sang et que les glandes ne présidaient qu'à une séparation de ces produits par un acte de filtration spéciale, d'où le nom de sécrétion, de « secernere » : séparer ce qui était mêlé à d'autres éléments. Nous ne voulons pas tracer un historique complet des phénomènes sécrétoires, mais qu'il nous suffise d'ajouter que l'on doit probablement à Goodsir (1842), d'avoir distingué dans la glande la phase d'élaboration propre, puis la phase d'excrétion au dehors. Actuellement, on admet que la cellule sécrétrice, isolée ou groupée en glandes, poursuit un certain cycle, un crinocycle, suivant le mot de Bonne. Tout d'abord, la cellule reçoit une *sensibilisation* de la part de l'organisme, qu'elle soit de nature nerveuse ou de nature chimique, comme cela a été démontré par Demoor, à propos de la sécrétion salivaire ; il a pu identifier certains produits, qu'il considère comme de véritables hormones, qui « en dehors de toute intervention nerveuse et par voie chimique directe, ont la double propriété d'orienter les cellules vers un métabolisme nouveau, et de modifier leur capacité d'élimination, en changeant leur *perméabilité primitive* ». On ne connaît pas encore de telles substances pour la sécrétion bronchique ; cependant il est très probable que ce sont de tels médiateurs, qui sont à l'origine d'un accroissement de la perméabilité cellulaire.

A ce moment, les substances nécessaires au métabolisme glandulaire pénètrent dans la cellule, qui devient turgide et déclenche le jeu de son outillage fonctionnel. Celui-ci comprend avant tout le *chondriome*, véritable « éclectosome » (Regaud), l'appareil de Golgi et les vacuoles, dont l'ensemble forme le « vacuome cellulaire ». Le chondriome joue le rôle principal. Nageotte le considère comme un catalyseur ; Mayer et Scheffer y voient un puissant agent d'oxydo-réduction ; pour Cowdry et Lecomte du Nouy, c'est un élément capable d'exercer un grand effet de surface. L'ensemble du chondriome présente en effet une surface d'adsorption très étendue, où les matériaux transformables s'accumuleraient en un état de concentration telle que pourraient être obtenues à leurs dépens des réactions moléculaires très importantes.

La substance de Golgi, qui contient la partie active du chondriome, peut être considérée, comme un couplage de deux

phases : phase lipoïdique et phase aqueuse ; cette disposition est éminemment favorable à la synthèse des matières protéiques. Les molécules introduites dans la cellule sont d'abord adsorbées par les chondriosomes, qui constituent la phase lipoïdique, et s'orientent alors de manière à présenter leurs groupements chimiques actifs ; ceux-ci vont se trouver en un état de concentration considérable à la surface de la phase aqueuse, où s'opéreront les synthèses ultérieures des produits élaborés, synthèses conditionnées par des phénomènes d'oxydo-réduction, processus fondamental, à la base de toutes les synthèses organiques.

Une fois cette phase d'élaboration cellulaire terminée, les substances synthétisées sont emmagasinées dans le corps cellulaire, sous des formes plus ou moins camouflées, en équilibre osmotique avec le cytoplasme ; peut-être empruntent-elles alors des états physico-chimiques, tels que celui de la coacervation, dont nous avons déjà parlé. Morphologiquement, la réserve sécrétrice des cellules caliciformes ou des glandes muqueuses se présente sous forme de grains réfringents, très opaques, irrégulièrement disséminés, que l'on appelle grains de *mucigène*. Ils constituent le mucus potentiel, qui très rapidement peut s'éliminer au dehors du corps cellulaire à l'état de mucus vrai.

La phase d'élimination de cette substance élaborée par la cellule sécrétrice est provoquée par un courant de fluide aqueux, qui traverse la cellule de la base vers le sommet. Ce processus a été bien étudié par Ranvier, puis par Mathias Duval ; nos constatations histologiques nous ont confirmé tout à fait dans ces vues, connues depuis longtemps, sur le mécanisme de la sécrétion. Landowsky a, le premier, montré que les grains de mucigène des caliciformes sont contenus dans les mailles d'un réticulum protoplasmique, reliées à la masse du protoplasme, occupant la base du corps cellulaire (pl. II). Au moment où se déclenche l'activité sécrétrice de la cellule, on voit se former d'abord dans le protoplasme basal des vacuoles, non colorées par les réactifs habituels du mucus, qui peu à peu augmentent de volume. Elles gagnent le réticulum protoplasmique qui enserre les grains de mucigène, étant mobiles de la base vers le pôle excréteur de la cellule. Elles se rompent alors dans la cavité caliciforme et leur contenu, probablement formé d'eau et de sels minéraux, se répand entre les grains de mucigène ; ceux-ci se gonflent, augmentent nettement de volume, en même temps que leur réfringence s'atténue. De ce fait le volume cellulaire de l'ensemble est accru et l'on voit la sécrétion muqueuse, résultat de l'hydratation des grains de mucigène, se répandre au dehors,

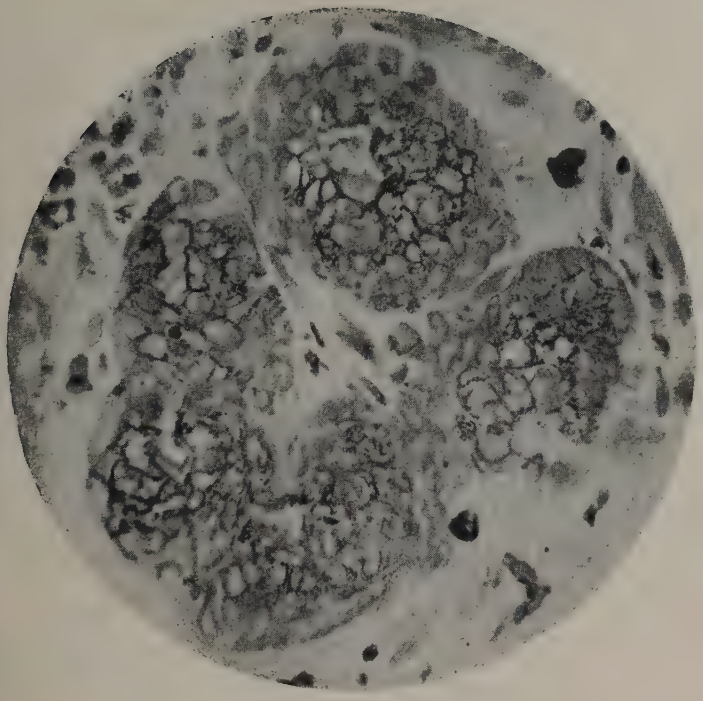
d'abord en forme de bouchon de champagne, puis glisser le long de la paroi épithéliale (pl. XII et XIII).

La cellule, ayant évacué son contenu muqueux, revient un peu sur elle-même prend une teinte plus foncée ; elle rétablit alors son équilibre interne pour entreprendre un nouveau cycle élaborateur. Ce crinocycle comprend donc deux phases : d'abord l'*élaboration* des produits de sécrétion, travail de synthèse endocellulaire, dirigé par l'appareil complexe chondriome-vacuome ; sur le détail de cette élaboration, on est peu fixé ; elle constitue le génie cellulaire propre, qui dirige les réactions physico-chimiques dans tel ou tel sens. Puis vient la phase d'*élimination*, phénomène qui peut nous sembler moins obscur ; il est basé sur le passage plus ou moins rapide, hors des capillaires et des liquides interstitiels, d'un fluide aqueux qui pénètre la cellule à la faveur d'une perméabilité accrue ; connaissant l'hydrophilie des constituants du mucus, nous comprenons facilement que les grains de mucigène s'imbibent, se gonflent, en se transformant en un mucus vrai, et, de par leur accroissement de volume, font irruption au dehors du corps cellulaire.

Ce mode de sécrétion par évacuation du contenu cellulaire, avec conservation du protoplasme et du noyau, aptes à de nouveaux métabolismes sécrétoires, constitue le type de sécrétion dit *mérocrine*. On lui appose le type *holocrine* dans lequel le corps de la cellule sécrétrice en entier constitue le produit de sécrétion par son éclatement et sa dispersion. Ce dernier type ne s'observe pas physiologiquement dans la cellule caliciforme muqueuse, mais nous verrons plus loin que l'on peut le rencontrer dans certaines circonstances pathologiques, liées à de brusques hypersécrétions.

En effet, le mécanisme sécréteur des bronches que nous venons d'exposer concerne un fonctionnement normal, à l'état de repos. Il peut se produire des modifications sur la quantité et la qualité de la sécrétion. Celle-ci peut diminuer localement, c'est un fait qui semble assez rare et qui ne s'observe probablement que s'il y a métaplasie épithéliale entraînant une disparition des cellules caliciformes. Plus souvent il y a augmentation de la sécrétion et celle-ci peut être de qualité différente. Si l'hypersécrétion s'installe progresivement, le métabolisme muqueux peut « suivre », les cellules muqueuses se multiplient, se détachent et tombent par rangées dans la lumière bronchique, l'hypersécrétion reste muqueuse, assez visqueuse, donc riche encore en mucine.

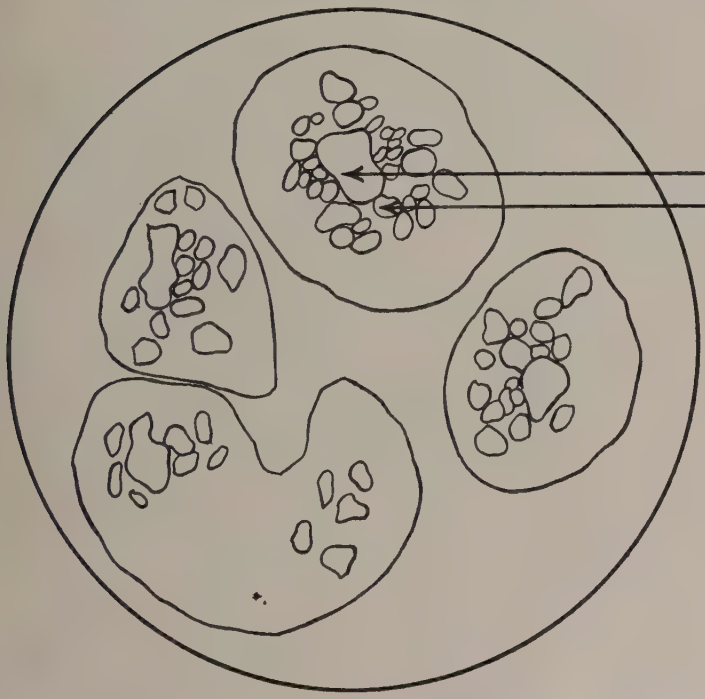
Qu'il s'agisse au contraire d'une hypersécrétion d'installation rapide, quasi instantanée comme on peut l'observer, la per-



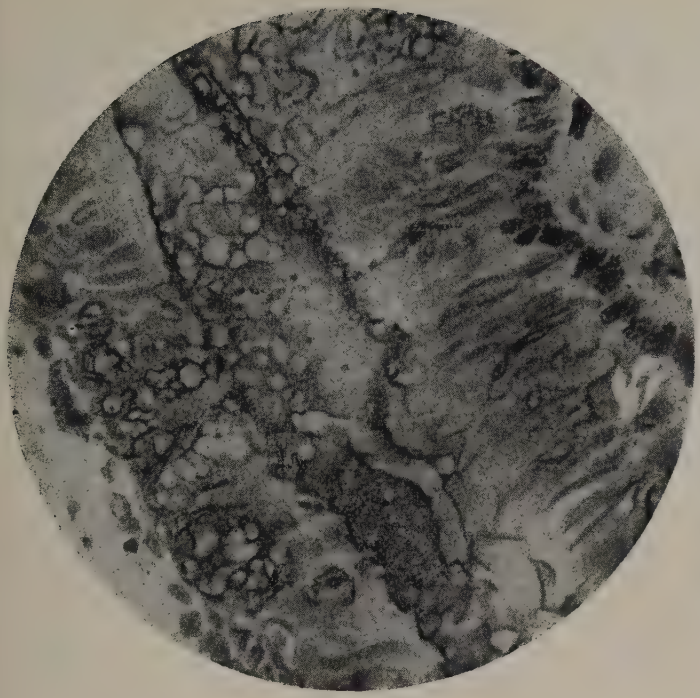
GLANDES BRONCHIQUES (DÉTAIL)

Noter les nombreuses vacuoles, colorées uniquement sur le pourtour. Cette coloration est d'autant plus intense que la vacuole est plus proche de la lumière glandulaire centrale. Intensité croissante de coloration qui correspond à une charge croissante en mucine. (thionine - obj. immersion)

(microphoto Mangini)



Epithélium Bronchique (Repli)



Au fond d'un repli bronchique, on voit une sécrétion intense, contenant de nombreuses vacuoles claires, colorées seulement au pourtour, aussi bien *intra-cellulaires* qu'extra-cellulaires.

Il s'agit donc de vacuoles formées d'un liquide proche de l'eau; le colorant électif ne se fixant qu'à la périphérie, plus riche en mucine.

Type de sécrétion rapide peu visqueuse. (thionine) (obj. immersion)

(microphotoMangini)

Noyaux de cellules caliciformes.

Lumière du repli bronchique contenant une sécrétion riche en vacuoles non colorées, sauf à la périphérie.

Vacuoles aqueuses dont on suit la progression de la base vers le pôle apical de la cellule sécrétrice.

méabilité des cellules sécrétrices est augmentée dans de grandes proportions, en même temps que la perméabilité capillaire ; le contenu muqueux élaboré est rapidement éliminé au dehors, et la cellule, qu'elle soit caliciforme ou qu'elle fasse partie d'un ensemble glandulaire, est traversée par un courant de liquide aqueux, plus ou moins chargé de mucus suivant la rapidité de la traversée. Nous avons, dans certains cas, retrouvé des aspects histologiques tout à fait évocateurs de ces différents modes de sécrétion : sécrétion normale mérocrine ; hypersécrétion holocrine, qui reste riche en mucus, dont le type est la crise d'asthme; hypersécrétion brutale, intense, beaucoup plus riche en eau, où les réserves muqueuses semblent vite épuisées et n'ont pas le temps de se reconstituer, dont le type est représenté par certains accès d'*œdème aigu broncho-pulmonaire*. Nous reviendrons sur ces faits très intéressants au chapitre des troubles pathologiques.

Ces faits d'hypersécrétion brutale, massive ont déjà été envisagés par Demoor qui pense que lors de ces *décharges sécrétoires* la soudaineté et l'énergie du phénomène sont telles « qu'on songe à l'intervention possible d'un phénomène physique simple déterminant la mise en liberté brusque de masses considérables de liquides jusque-là retenues par une sorte d'imperméabilité cellulaire ».

Il est intéressant de faire remarquer que les cellules glandulaires muqueuses renferment en général beaucoup plus de vacuoles à contenu aqueux que les cellules caliciformes ; et ceci est confirmé par le fait que la sécrétion des glandes est plus fluide que celle des cellules caliciformes. En somme, s'il se produit une hypersécrétion rapide avec apport de fluide aqueux, il est probable que ce sont les glandes qui fonctionneront les premières et le plus abondamment.

L'importance de la transsudation aqueuse dans les phénomènes de sécrétion bronchique nous conduit à aborder une question encore fort peu connue : existe-t-il une *exsudation de liquide dans les bronches et la trachée*, en dehors des sécrétions glandulaires et caliciformes ? On sait que la vascularisation de la paroi bronchique est très riche. Il existe un plexus artériel et surtout deux plexus veineux très développés. Une des particularités de ce plexus veineux réside dans le fait qu'il se draine dans deux systèmes différents, les veines des grosses bronches seules se jettent soit dans l'azygos, soit dans la *veine cave supérieure* directement ; les veines des petites bronches et des bronchioles constituent une des origines des *veines pulmonaires ;* ainsi normalement, les deux tiers du sang veineux bronchique, et la tota-

lité du sang veineux des petites bronches et bronchioles s'évacuent dans la petite circulation fonctionnelle du poumon.

On comprend que ces plexus veineux des plus petites bronches peuvent être facilement soumis aux contre-coups tensionnels de la petite circulation, et par là même entraîner une dilatation des capillaires correspondants, d'où œdème de la paroi et transsudation de liquide facilité. Cette dilatation des capillaires sous-muqueux bronchiques est d'autant plus efficace dans la production de ces réactions d'œdème et de transsudation, qu'ils constituent un réseau très développé et très riche. La vasodilatation peut atteindre un point tel qu'elle réalise alors un véritable *tissu érectile,* accentuant les plissements naturels de la muqueuse, lui donnant une teinte rouge foncée, si bien que la lumière bronchique pourra être obstruée totalement ou presque sous l'effet de ces capillaires dilatés.

Cette richesse et cette facilité à la dilatation des capillaires bronchiques sous-muqueux, compris entre la tension aortique et pulmonaire, expliquent que la transsudation de sérosité aqueuse peut s'y produire aisément ; à un stade de plus, survient l'hémorragie en nappe de la muqueuse bronchique, telle que l'ont signalé Ameuille et Lemoine d'une part, Dufourt, Mounier-Kuhn et Villard d'autre part. Cette disposition anatomique est encore intéressante à retenir, quand nous envisagerons le rôle des bronches dans l'*œdème pulmonaire,* et dans toutes les cardiopathies qui s'accompagnent d'une élévation de pression dans la petite circulation.

La réalité de cette exsudation liquidienne en dehors des organes bronchiques mucipares ou séreux a été constatée par Florey, Carleton et Wells. Le passage d'un air sec dans l'arbre bronchique détermine une production de fluide qui ne vient pas des glandes, disent les auteurs, mais semble issu directement des vaisseaux. Cette grande facilité de la surface broncho-trachéale à produire un fluide aqueux sans intervention glandulaire, ajoutent-ils, a gêné considérablement leurs expériences sur la sécrétion muqueuse broncho-trachéale. On doit donc envisager la sécrétion bronchique comme l'*addition de la sécrétion des acini muqueux,* des *acini séreux,* des *cellules caliciformes,* et de la *filtration d'un fluide d'origine sanguine.* A ce propos, Policard et Galy écrivent : « Dans les modifications pathologiques de la sécrétion trachéo-bronchique totale, chaque processus peut intervenir pour son propre compte. Une hypersécrétion bronchique ne signifie pas nécessairement hyperfonctionnement glandulaire ».

Cette exsudation de liquide extra-glandulaire est probablement beaucoup plus accentuée dans les bronchioles. En effet,

leur vascularisation participe déjà étroitement de la circulation fonctionnelle du poumon ; nous avons vu que leurs veines se drainent dans les veines pulmonaires ; les capillaires artériels bronchiolaires s'anastomosent aux capillaires des parois alvéolaires. C'est assez dire que ces bronchioles peuvent avoir des réactions vaso-motrices proches de celles des poumons, avec leur facilité à s'infiltrer d'œdème. D'ailleurs la sécrétion fluide qu'on y trouve, faute de glandes, doit venir en partie du film liquidien alvéolaire qui progresse jusque sur leurs parois, et en partie par filtration à travers ces parois relativement minces. C'est donc surtout au niveau des bronchioles que l'on observera ces phénomènes d'œdème et d'exsudation. Nous verrons quelles conséquences pathologiques on peut en tirer.

MESURE DE LA SÉCRÉTION TRACHÉO-BRONCHIQUE

La quantité totale de cette sécrétion est très difficile à mesurer dans des conditions idéales, en effet il est malaisé de recueillir cette sécrétion qui à l'état physiologique recouvre d'un film extrêmement mince la muqueuse sous-jacente. Nous voyons encore ici les impossibilités pratiques de l'expérimentation sur des quantités aussi minimes, réparties sur une grande surface. De nombreux physiologistes ont essayé de mesurer la quantité de la sécrétion trachéo-bronchique produite dans un temps donné et d'étudier ses variations en fonction de différents facteurs.

Rossbach (1882) a tenté, après avoir ouvert la trachée de chats ou de chiens, d'assécher la muqueuse avec du papier filtre et d'observer le temps requis pour que cette surface muqueuse soit à nouveau humidifiée. Mais il s'agit d'une méthode grossière, et Florey, Carleton et Wells, on vient de le voir, ont montré que cette technique sollicitait en même temps que la sécrétion glandulaire, la transsudation du fluide aqueux d'origine capillaire et interstitielle.

Henderson et Taylor (1910) ont trachéotomisé un chat et, après lui avoir placé la tête en bas, ont recueilli les produits sécrétés dans un tube fixé sur la trachée et contenant du chlorure de calcium. L'augmentation de poids du tube mesurait la quantité de sécrétion produite. Mais ils ont critiqué eux-mêmes leur méthode en montrant qu'ils mesuraient aussi l'eau contenue dans l'air expiré, poids non négligeable étant donné le petit volume des sécrétions. Schilf (1932) a essayé de reprendre cette tech-

nique en introduisant le tube dans la trachée et en l'y laissant pendant un intervalle variable durant l'action de drogues expectorantes.

Florey et Wells (1931) après avoir isolé une section de la trachée sur l'animal lui-même, ont rempli ce court segment d'huile d'olive, l'ont relié à un manomètre pour mesurer la dilution et l'augmentation de volume de l'huile d'olive, sous l'effet de la sécrétion trachéale.

On a essayé aussi de déterminer l'eau contenue, avant et après l'administration d'expectorants, dans le tractus respiratoire. C'est Vollmer (1932) qui a employé cette technique : il compare la matière sèche du poumon avec celle du foie chez le cobaye. Boyd et Johnston (1940) ont repris cette méthode en divisant le tractus respiratoire de rat albinos en portions alvéolaires, bronchiques et trachéales ; ils peuvent ainsi montrer que l'eau spécialement contenue dans la portion trachéale peut être augmentée facilement par action d'expectorants.

Gordonoff (1934) a beaucoup étudié cette physiologie de l'expectoration ; ses travaux nombreux et approfondis ont contribué à éclaircir quelques-uns de ses processus intimes. Il a introduit du lipiodol dans les bronches et a observé leur mécanisme excréto-moteur et la fluidification du contenu bronchique. Cette méthode, si elle permet de très intéressantes observations sur lesquelles nous reviendrons plus longuement, ne donne cependant pas de données précises sur le taux de la sécrétion trachéo-bronchique.

Récemment Perry et Boyd (1941) ont expérimenté sur le chat et le lapin en recueillant par une canule trachéale, l'animal étant tête basse, les produits de la sécrétion. Ils ont évité l'évaporation en lui faisant respirer un air chargé d'humidité et réchauffé à la température de 35°-38°. Tous les tubes et canules étaient soigneusement isolés. Dans ces conditions, ils se rapprochent le plus possible des conditions idéales, et cependant font remarquer que l'animal en expérience est différent d'un animal normal, du fait de son anesthésie, de la position tête basse, de la présence d'un corps étranger trachéal et de la respiration d'un air artificiellement humidifié et réchauffé et partiellement re-respiré.

Ils ont constaté chez le chat et le lapin une production moyenne de 2 cc. de sécrétion par kilo corporel et par 24 heures. Ils ont remarqué que cette sécrétion n'était pas influencée par le sexe et que les animaux les plus petits avaient proportionnellement une sécrétion plus abondante que les plus grands. Etudiant comparativement le taux de produits sécrétés et le rythme respiratoire, ils n'ont trouvé aucune corrélation entre les deux. Ils ont cons-

taté encore d'autres variations sous diverses influences que nous allons envisager un peu plus loin. Binet et Bourlière (1944) reprenant la technique de Perry et Boyd chez le chien ont confirmé partiellement les résultats obtenus par ceux-ci.

INFLUENCES AGISSANT SUR LA SÉCRÉTION BRONCHIQUE

C'est le moment d'aborder le problème controversé de l'innervation des organes sécréteurs muqueux. On admet généralement que le *pneumogastrique* est le grand nerf broncho-sécréteur. Les expériences de Perry et Boyd, répétées par Binet et Bourlière, ont confirmé ce fait ; les injections d'acétylcholine, et de pilocarpine entraînent une nette hypersécrétion muqueuse ; l'examen histologique montre des glandes à moitié vidées et de gros blocs de mucus cheminent sur le revêtement épithélial. Florey, Carleton et Wells ont excité le bout central du pneumogastrique et ont ainsi mis en évidence des fibres centripètes, capables de déclencher la sécrétion des organes mucipares.

Mais Dos Ghali a repris cette question dans sa thèse (1940) et dans d'autres études plus récentes et est arrivé à des conclusions différentes. Il a insisté sur ce fait qu'histologiquement il n'est pas possible de dire à priori que telle terminaison nerveuse est post-ganglionnaire vagale ou post-ganglionnaire sympathique. Et il conclut avec Larsell et Dow que l'innervation des glandes bronchiques est assurée à la fois par les deux *systèmes du vague et du sympathique,* qui, pour lui, ne représentent qu'un « vaste système sympathique, pris dans son sens le plus large, un grand système neuro-humoral, selon l'expression de Brouha, qui assure la liaison entre tous les organes ». En effet, Dos Ghali a constaté que si l'atropine agissait sur certaines bronchorrhées assez fluides, elle a beaucoup moins d'action sur les sécrétions très visqueuses. Et nous verrons que certaines substances sympatholytiques ont comme l'atropine le pouvoir de tarir les sécrétions bronchiques. Le problème est donc beaucoup moins simple qu'on ne le suppose.

D'autre part Florey, Carleton et Wells (1932) ont montré que si la pilocarpine déclenche la sécrétion des glandes muqueuses, elle n'affecte en aucune façon celle des cellules caliciformes. Ils ont montré que les cellules caliciformes, productrices du mucus le plus visqueux, sont commandées par des *actions locales ;* en coupant tous les nerfs bronchiques, l'application

d'huile de moutarde détermine cependant une sécrétion locale. Pour les auteurs la sécrétion des cellules caliciformes se ferait spontanément, quand la phase correspondante du crinocycle est atteinte. Ces phénomènes d'excitation locale des cellules mucipares peut s'expliquer si nous nous reportons aux récentes données histologiques, que nous avons rapportées, concernant l'innervation de l'épithélium bronchique.

En effet on se souvient qu'il existe séparément des terminaisons sensitives intercellulaires, sécrétoires et motrices. Comme l'a justement fait remarquer Dos Ghali, les terminaisons sensitives peuvent seules être excitées et déterminer la toux, sans qu'il y ait hypersécrétion ; de même les réponses sécrétoires, ou motrices, peuvent exister sans participation obligatoire des autres modes de réaction bronchique. Enfin, si « par le jeu des réflexes d'axones, une excitation exogène ou endogène (humorale ou lésionnelle) se transmet à la fois aux terminaisons sensitives, motrices et sécrétoires » il y aura une triple réponse bronchique.

Déjà Miller (cité par Policard et Galy), en 1933, prétend que certaines hypersécrétions bronchiques sont secondaires à une irritation locale des nerfs et ganglions nerveux de la paroi par des infiltrats lymphocytaires ; et les auteurs lyonnais de rapprocher très justement cette irritation locale, de certaines hypersécrétions bronchiques de la crise d'asthme, qui s'accompagnent, nous le verrons, de phénomènes histologiques analogues. Ils attirent d'ailleurs l'attention sur ces réflexes d'axone et à leur avis, c'est peut-être par de telles voies qu'agissent les injections intraveineuses de novocaïne dans les dyspnées.

Notre maître, P. Ameuille a depuis longtemps étudié et défini ce qu'il a appelé « *les réflexes respiratoires décapités* ». Il entend par là ces actes physiologiques inconscients tels que la sécrétion, la contraction des bronches, leur modification de régime circulatoire, que nous pouvons artificiellement et avec des ruses techniques souvent délicates, mettre en évidence, mais dont il nous est impossible de retrouver l'origine. Il a particulièrement insisté sur la fréquence des associations de tels réflexes, dont le groupement constitue ces entités morbides, telles que le rhume banal ou la « bronchite », sur lesquelles nous aurons à nous expliquer beaucoup plus longuement. La sécrétion bronchique constitue un de ces « réflexes respiratoires décapités » qui peut s'associer ou non aux autres réponses tussigènes ou motrices de la bronche.

Nous nous apercevons donc que le système sécrétoire bronchique possède un *très riche clavier de commandes nerveuses*. Il est plausible d'admettre en somme, dans l'état actuel de nos connaissances, que les *glandes bronchiques ont une innervation*

double sympathique et vagale ; que les cellules caliciformes reçoivent des terminaisons nerveuses spéciales (Dos Ghali) qui sont à l'origine d'*excitation locale*, de *réflexes d'axone*, d'*interréactions périphériques*. Enfin on admet actuellement, à la suite de Heidenhain, que le pneumogastrique favoriserait surtout le passage du fluide aqueux à travers les éléments sécrétoires, alors que le sympathique, agissant sur l'acte glandulaire lui-même, véritable nerf trophique, serait le vecteur de la sécrétion riche en mucine. N'est-ce pas d'ailleurs ce que l'on observe dans les phénomènes sécrétoires des glandes salivaires ?

A la base de la sécrétion bronchique existe une innervation riche et complexe, qui nous permet de comprendre quelle souplesse sécrétoire elle peut atteindre, depuis l'expectoration séreuse et fluide jusqu'à la gomme épaisse et visqueuse, obturant la lumière bronchique. En se basant sur ces données physiologiques, Ameuille, Lemoine et Dos Ghali ont établi un *coefficient neuro-sécrétoire de l'expectoration*, dont nous montrerons l'intérêt, en étudiant l'action des substances pharmacodynamiques sur la sécrétion bronchique.

La sécrétion trachéo-bronchique est donc commandée en partie par des incitations d'origine centrale, en partie d'origine locale, périphérique. Quels sont les *stimulus*, qui correctement appliqués, déterminent ces divers réflexes sécrétoires ? Leur multiplicité ne permet pas de tous les préciser. C'est ainsi que Bezza a constaté que la *ligature* d'une grosse bronche engendrait l'hypersécrétion dans le territoire correspondant. Muller a montré que le seul *refroidissement* peut s'accompagner d'une sécrétion muqueuse accrue. Opérant sur le chien, exposé à un fort courant d'air froid, il a trouvé que les bronches étaient obstruées de mucus et que les plus petites bronches étaient presque complètement obstruées. Mais il précise bien qu'il n'a retrouvé aucun témoignage histologique d'un processus inflammatoire de la muqueuse bronchique, les alvéoles étaient fortement dilatées et on ne pouvait mettre en évidence aucun germe pathogène. Florey et ses collaborateurs ont repris ces expériences et en ont confirmé les conclusions.

Ces auteurs ont essayé l'inhalation de *poussières* dans l'arbre bronchique du cobaye et ont constaté également l'hypersécrétion avec augmentation considérable des cellules caliciformes.

Ces excitations sécrétrices sont parmi les plus évidentes ; le plus souvent, il est bien difficile d'en démontrer la réalité, elles rentrent dans le cadre des « réflexes respiratoires décapités » décrits par notre maître P. Ameuille. Il est très probable, que la *chaleur*, l'*humidité*, l'*état électrique* de l'atmosphère, la *saison*,

la plus ou moins grande *insolation* doivent jouer un rôle très important dans le déterminisme de ces réflexes sécrétoires décapités, tout au moins en apparence.

Perry et Boyd, dans leur travail déjà cité, ont constaté que si le lapin respire un air à une température de 21 à 22° et contenant 10 à 20 % d'humidité, ses bronches sécrètent environ 5 % de la quantité retrouvée avec un air, dont la température est de 35° à 38° et l'humidité 80 à 90 %. Mudd, Goldman et Grant ont étudié les effets du refroidissement d'une partie du corps sur la muqueuse nasale, dont la physiologie et le comportement sont très proches des bronches. Ce refroidissement entraîne une vasconstriction étendue de la muqueuse et une très faible sécrétion ; alors que l'excitation mécanique de cette muqueuse s'accompagne d'une décharge de mucus très abondant.

Perry et Boyd, après Boyd et Johnson, ont comparé le débit sécrétoire broncho-trachéal suivant les différentes saisons ; celui-ci décroît très lentement durant l'hiver et s'accroît durant les mois d'été. Urquhart, puis Rabinowitch, lors de prospections médicales dans l'extrême nord du Canada, chez les Esquimaux, ont été tous les deux frappés de la rareté du rhume banal dans ces contrées froides.

En somme, il semble d'après les quelques observations que l'on possède que la sécrétion broncho-trachéale soit accrue par une atmosphère chaude et humide, alors que le froid sec entraîne sa diminution. Il reste beaucoup à faire dans cette voie pour fixer des données plus précises, permettant des conclusions physiologiques et pratiques.

La sécrétion bronchique peut donc avoir des origines multiples ; elle peut subir des interréactions de systèmes, d'organes. C'est ainsi que Chavanne (1937) a constaté que la sécrétion muqueuse était *accrue dans les états d'hyperfonctionnement endocrinien* et diminué au contraire dans les états d'hypofonctionnement. Cette sécrétion est encore en relation avec les muqueuses nasales et sinusiennes. Et ceci est un fait capital qui nous permet de comprendre certains phénomènes dont on a donné jusqu'ici des explications peut-être un peu simplistes. Graham (cité par Policard et Galy) observant des *fistules bronchiques* lors de catarrhe aigu des voies aériennes supérieures, a constaté que la muqueuse bronchique rougit, s'œdématie et qu'elle est le siège d'une *sécrétion abondante* d'abord *muqueuse*, puis *muco-purulente ;* alors qu'en dehors de ce catarrhe, la fistule bronchique ne fournit qu'une légère élimination muqueuse.

Ces interréactions sont extrêmement intéressantes ; en effet nous verrons en abordant la pathologie qu'elles permettent de

comprendre d'une toute autre façon ce que la terminologie courante désigne sous le vocable de « bronchite » ou de « trachéite ».

PHARMACODYNAMIE DES SÉCRÉTIONS BRONCHO-TRACHÉALES

Elle repose surtout sur l'étude clinique des effets obtenus après ingestion des drogues étudiées ; cette méthode manque assurément de rigueur expérimentale, mais ici nous nous heurtons encore à la difficulté d'une mesure exacte des sécrétions bronchiques. L'étude de l'action des substances pharmacodynamiques à action sur le système autonome a été menée à bien dernièrement par Dos Ghali (1943). A l'occasion de l'établissement de son coefficient neuro-sécrétoire de l'expectoration, il a précisé l'action de diverses drogues.

L'action hypersécrétante de l'acétylcholine est bien connue. Notre maître, le professeur Justin Besançon, avait déjà signalé cette action de l'acétylcholine et d'autres dérivés de la choline. André Simonart a remarqué également l'action stimulante sur la sécrétion bronchique de l'*éther éthylique de la choline*. A la dose d'un dixième de milligramme par voie veineuse chez le chat, il a entraîné la mort de l'animal, secondaire à l'obstruction mécanique des bronches par l'hypersécrétion. Quant à l'acétylcholine elle-même, une injection de cinq centigrammes à l'homme suffit pour augmenter notablement le taux de son expectoration.

La *pilocarpine* accroît les sécrétions bronchiques ; tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Florey, Carleton et Wells analysant cette action, ont remarqué que cette hypersécrétion portait sur les glandes et n'affectait à peu près pas les cellules caliciformes. Perry et Boyd ont injecté la pilocarpine par voie intra-péritonéale : chez le lapin, ils ont obtenu un accroissement de la sécrétion de 73 %, alors que chez le chat, ils ont atteint jusqu'à 600 % à des doses moindres ; exemple de sensibilité différente du système glandulaire. Solmann a provoqué chez l'animal un œdème aigu pulmonaire par injection de pilocarpine intra-veineuse ; cet exemple tend à nous faire croire que l'œdème aigue pulmonaire doit comprendre une part d'hypersécrétion bronchique, qui peut être prépondérante ; nous aurons à y revenir. La pilocarpine augmente donc la sécrétion bronchique tout comme la sécrétion sudorale.

L'histamine, qui accroît de nombreuses sécrétions organiques

(estomac, pancréas, glandes salivaires), augmente également la sécrétion bronchique, et d'une façon assez rapide, quelques heures après son administration. Cette action requiert un grand intérêt, car on sait depuis les travaux de Loeper, Perrault et Herrenschmidt, que l'histamine est contenue assez abondamment dans les crachats et dans le sang des malades atteints de suppuration pulmonaire. Cette production d'histamine lors des abcès pulmonaires peut, on le conçoit, être à l'origine d'hypersécrétions broncho-trachéales, contre lesquelles les thérapeutiques dites asséchantes, seront presques toujours inopérantes.

L'*atropine*, vagolytique type, abaisse au contraire le taux de la sécrétion bronchique. On sait qu'un des critères de l'intoxication atropinique est la sécheresse de la bouche. Cependant Dos Ghali ne semble pas avoir obtenu des résultats nets et constants avec cette drogue. D'ailleurs, l'atropine n'a d'action que sur une partie de la sécrétion broncho-trachéale, la fraction séreuse, aqueuse ; au contraire la fraction muqueuse ne lui est pas sensible. A ce propos Policard et Galy font très justement remarquer qu'il peut y avoir dissociation entre ces deux aspects de la sécrétion : « Sous des influences nerveuses pourront se déclencher des hypersécrétions fluides, véritables hydrorrhées bronchiques analogues aux hydrorrhées nasales, sinon dans leur intensité, du moins dans leur nature et des hypersécrétions de mucus, liées surtout à des actions locales ». Ils font remarquer ensuite que l'on peut observer après un traitement prolongé à l'atropine, une véritable disparition de la portion aqueuse de la sécrétion, avec épaississement de celle-ci qui devient très visqueuse et presque entièrement muqueuse.

Nos constatations sont en plein accord avec ces faits, et, comme ces auteurs, nous pensons qu'il y a une sécrétion muqueuse, qui répond surtout aux incitations locales, et une portion séreuse, dont les variations peuvent dépendre d'incitations centrales, empruntant le vague ou le sympathique. Et c'est probablement en agissant sur cette portion séreuse que les drogues expectorantes facilitent l'issue des sécrétions en diluant celles qui sont trop visqueuses ; Gordonoff a déjà reconnu cette possibilité quand il parle de *sécrétolyse* et de dilution au niveau de la muqueuse bronchique. Nous avons d'ailleurs l'intention dans un travail ultérieur d'analyser comparativement d'une façon plus précise l'action de ces produits pharmacodynamiques sur les cellules caliciformes et les glandes broncho-trachéales.

Les sympathicolytiques amènent eux aussi une diminution de la sécrétion broncho-trachéale, et leur action est certainement plus nette et plus totale que celle de l'atropine. Tout d'abord

l'*ergotine*, utilisée par Dos Ghali dans la recherche du coefficient neuro-sécrétoire, amène constamment plus ou moins rapidement, une baisse du taux des expectorations, elle semble avoir une action plus complète que celle de l'atropine.

L'*yohimbine*, dont on connait les possibilités thérapeutiques multiples dans le goître exophtalmique (Justin Besançon), l'hypertension, les affections artérielles et artériolaires, les troubles du transit intestinal (Dos Ghali, Paley et Mathey), entraîne une diminution des sécrétions bronchiques. Elle semble surtout active chez l'homme dans le catarrhe bronchique qui s'accompagne d'une expectoration fluide et abondante. Nous l'avons expérimenté et conseillé autour de nous dans le rhume banal et obtenu ainsi un très rapide assèchement de la muqueuse des voies aériennes supérieures. Elle permet beaucoup mieux que l'ergotine un traitement de longue haleine, étant en général bien supportée.

L'*adrénaline* au contraire est génératrice d'hypersécrétion bronchique. Dos Ghali pense qu'elle n'agit pas par son action sur le calibre vasculaire pulmonaire, d'ailleurs discutée, mais plutôt par fixation d'eau au niveau des tissus du poumon, comme l'ont montré Parhon, Kahan et Maza. C'est encore attirer l'attention sur les mouvements d'eau dans les phénomènes sécrétoires broncho-trachéaux, sur lesquels nous avons déjà insisté.

Comme on peut s'y attendre, l'yohimbine exerce à l'égard de l'adrénaline un effet d'*inversion* et réciproquement. C'est pourquoi on ne peut employer successivement ces deux antagonistes.

En se basant sur les résultats acquis par l'étude de ces substances pharmacodynamiques, Dos Ghali a constaté qu'il y a « chez tout cracheur un *coefficient neuro-sécrétoire de l'expectoration*, coefficient essentiellement variable selon chaque malade et dans les différentes phases de la maladie. Il représente la marge d'action des médicaments du système neuro-hormonal sur la neuro-sécrétion ». Par son application aux malades atteints d'hypersécrétion bronchique, quelque soit leur affection, nous pouvons savoir dans quelle mesure cette hypersécrétion sera accessible à notre thérapeutique.

D'autres auteurs se sont attachés à l'étude des effets d'autres drogues sur la sécrétion broncho-trachéale, et particulièrement de celles employées dans la thérapeutique usuelle comme expectorants. Perry et Boyd utilisant le procédé de mesure déjà décrit, ont montré que l'administration de *chlorhydrate d'ammonium* par voie digestive entraîne une augmentation du taux des sécrétions de 88 %, d'autre part la sécrétion obtenue était riche en mucus et sa viscosité beaucoup plus élevée. Recommençant

l'expérience après avoir sectionné tous les nerfs de l'estomac. les auteurs n'ont constaté qu'une élévation beaucoup moins marquée du taux des sécrétions ; ils concluent donc à l'action réflexe à partir de l'action gastrique du chlorhydrate d'ammonium.

Le *carbonate d'ammonium* entraîne lui aussi une hypersécrétion de 110 %. L'*ipéca* par voie gastrique est à l'origine d'une très nette hypersécrétion chez le chat (143 %) alors qu'elle est beaucoup moins marquée chez le lapin (43 %).

Gunn (1927) classe ces trois produits parmi les expectorants qui agissent par voie réflexe. Il les oppose aux expectorants dits centraux, tel l'apomorphine (dont l'action émétique est prédominante), aux stimulants des terminaisons sécrétrices comme la pilocarpine, et aux stimulants directs des glandes bronchiques du type *iodure de potassium*. Cette dernière drogue semble agir surtout par sécrétion du type séreux qui diminue la viscosité des sécrétions purement muqueuses. Cependant Alstead expérimentant l'ipéca et l'iodure de potassium sur 17 malades atteints de catarrhe bronchique n'a constaté aucune modification de leur expectoration et il pense que ce résultat est l'effet d'une inhibition de la toux.

Le *gaïacolate*, injecté par voie intra-péritonéale, augmente la sécrétion bronchique, qui devient moins visqueuse et moins riche en mucus, comme l'ont noté Perry et Boyd. Ils ont constaté aussi que le *thymol* n'apportait que peu de modification à l'expectoration.

Nous possédons actuellement des données qui restent malheureusement fragmentaires sur les influences que peuvent exercer sur la sécrétion bronchique certains produits actifs ; d'ailleurs le problème de la commande locale et de la commande générale de ces sécrétions ne sont pas encore parfaitement élucidés ; il faudrait préciser sur quelle partie de l'expectoration les incitations exogènes ou endogènes agissent, sur quels éléments histologiques elles sont efficaces : tout un travail d'analyse que nous nous proposons de continuer dans un but non seulement de recherche, mais encore pour une fin pratique et thérapeutique : l'hypersécrétion bronchique ne constitue-t-elle pas un trouble très fréquent, commun à de nombreuses affections et contre lequel nous sommes bien souvent désarmés ?

L'EXCRÉTION BRONCHIQUE

C'est l'ensemble des processus qui assure la progression de la sécrétion broncho-trachéale depuis les plus fines ramifications

bronchiques, et même depuis les alvéoles, jusqu'à l'orifice supérieur de la trachée, jusqu'à la glotte, où elle se déverse inconsciemment dans le tube digestif, à moins qu'elle ne soit alors, par un réflexe plus ou moins conscient, expulsée au dehors. Plusieurs systèmes d'activité concourent à ce résultat : les mouvements des cils vibratiles de l'épithélium semblent être l'élément essentiel, il s'y adjoint l'appoint du courant d'air expiratoire et un troisième mécanisme, plus douteux et très discuté, le péristaltisme des parois bronchiques.

MOUVEMENTS CILIAIRES

L'existence des mouvements ciliaires vibratiles a été découvert par Purkinje, et bien étudiée par Sharpey (1835) et par Gosselin (1851) sur un épithélium de supplicié. De nombreux travaux leur ont été consacrés depuis ; qu'il nous suffise de citer les principaux, ceux de Gray, Hill, Lucas, Proetz, Hilding, Negus.

Le mouvement de chaque cil vibratile comprend d'abord une sorte de mise en tension ; il se courbe, s'infléchit et s'aplatit presque parallèlement à la surface épithéliale ; puis il se relève brusquement, tendu sur toute sa longueur, pour reprendre une position verticale. Il y a donc une *pulsation effective,* et une *pulsation de retour*. Bowditch a évalué la somme de travail fournie par un cil, et l'a trouvé équivalente à peu près à 7 grammes/millimètre par minute. Mais chaque cil ne bat pas anarchiquement, il bat en coordination avec la multitude des autres cils voisins, pour réaliser des mouvements d'ensemble efficaces, propres à faire progresser le film muqueux, dont ils sont recouverts. Proetz a bien étudié ces mouvements, en utilisant l'enregistrement *cinématographique* sous *deux angles de prise de vue,* de haut et de profil.

De profil, les cils donnent l'impression d'onduler sur de grandes longueurs, comme les rides qui courent sur les champs de blé, les jours de vent. Mais Proetz a bien vu, grâce à une prise de vue *perpendiculaire à la surface épithéliale,* que le phénomène est un peu différent. On aperçoit une série de petites vagues, qui se creusent en fossettes ou en croissants ; elles s'élargissent rapidement, progressent sur une longueur assez courte ; puis le processus se renverse et disparaît en un point donné. Ces vagues sont plus ou moins synchronisées avec leurs voisines, et n'ont pas obligatoirement la même forme, ni la même durée. Dans un champ donné, la direction générale de ces vagues ci-

liaires est la même, mais deux vagues situées côte à côte ne sont pas exactement parallèles, elles affectent souvent une direction oblique par rapport à l'axe de l'épithélium bronchique. Chaque vague dure environ un quart de seconde. Proetz considère que le mouvement ciliaire vibratile réalise plutôt une multitude de mains dressées, déchirant et aggripant le film muqueux dans une direction et en groupe assez restreint.

Il semble bien que la propagation de la vague ciliaire se fasse dans le *sens opposé* à celui du courant muqueux c'est-à-dire qu'elle se fait dans le même sens que celui de la pulsation de retour ; ce n'est ni un effet d'optique, ni un phénomène stroboscopique (Proetz).

La *coordination des mouvements ciliaires* n'est pas sous la dépendance du système nerveux, car ils ne sont pas influencés par la section des nerfs et sont identiques sur des fragments d'épithélium prélevés. La continuité du cytoplasme sur lequel repose les cils semble indispensable ; sa suppression amène un arrêt des mouvements vibratiles. C'est le cytoplasme épithélial qui paraît aussi régler le sens du mouvement ; en effet, l'ablation d'un fragment et sa greffe sur la même surface après une rotation complète fait que sur cette surface le sens du mouvement est opposé au mouvement de l'épithélium restant.

Les battements ciliaires, déterminés sur l'épithélium nasal humain, se font à un rythme variant de 3 à 10 par seconde environ ; chez le lapin, Proetz a enregistré un rythme de 7 mouvements par seconde. Comme le font remarquer Policard et Galy, il est possible que les mouvements ciliaires ne se produisent pas toujours sans arrêt, il se peut qu'il existe des *alternances physiologiques,* sans que rien n'ait pu confirmer l'existence de ce phénomène chez l'homme.

La *résistance* des mouvements ciliaires est bien connue ; ils persistent sur des membranes baignant dans le pus ; une muqueuse dont on fait le prélèvement, plongée dans du sérum physiologique, continue à battre, même si elle provient de zones hypertrophiées ou infectées. Ces mouvements peuvent persister plusieurs jours dans de bonnes conditions.

Ces battements ciliaires meuvent la fine couche de mucus qui les recouvre, couche dont la continuité réalise un vrai tapis propulseur, depuis les plus petites bronches jusqu'à la glotte. Ce tapis muqueux, comme l'a montré Lucas, comporte en réalité deux couches, une *couche inférieure* fluide et aqueuse dans laquelle les cils peuvent battre avec facilité et une *couche supérieure,* superficielle, plus visqueuse et plus riche en mucus, qui constitue réellement la partie mobile du système. Cette fluidité

de la couche inférieure, dont la hauteur est celle des cils eux-mêmes, facilite grandement leurs mouvements vibratiles, elle est même essentielle à leur efficacité. La couche superficielle visqueuse est déplacée par action directe de l'extrémité des cils sur sa surface inférieure, ou bien peut être par entraînement réciproque de la couche fluide sous-jacente.

Nos préparations histologiques, avec coloration élective du mucus nous a montré, comme à Policard et Galy, la réalité de cette double couche liquide, en effet, les colorants électifs ne teignent qu'une mince couche posée sur l'extrémité des cils, alors que la couche sous-jacente reste incolore, preuve qu'elle ne renferme que peu de mucus. Pour ces auteurs « la couche liquide profonde paraît constituer un milieu important pour la dissémination des germes », si ceux-ci, à la faveur d'une solution de continuité ou d'une minceur excessive de la couche visqueuse superficielle, peuvent y parvenir.

La vitesse de déplacement du tapis muqueux a été mesurée par plusieurs expérimentateurs. Proetz parle de « terrific speed » ; Hill l'apprécie à environ 1 centimètre par 20-30 secondes chez le mouton, le cheval, le lapin et la poule ; chez les petits animaux, elle est plus lente : 1 centimètre en 2 minutes et demi chez le rat. Chez l'homme, la sécrétion muqueuse parcourt 50 centimètres en une demi-heure à peu près (Herrman) ; elle met environ 8 à 10 minutes pour aller de la bifurcation trachéale au larynx. Le déplacement normal et continuel du tapis muqueux est donc relativement rapide, ce qui lui permet d'être suffisamment efficace dans son rôle protecteur et excréteur. Il ne se meut pas d'ailleurs en ligne droite selon le grand axe bronchique ; mais comme Proetz, Franklin et Macbeth y ont insisté, le tapis muqueux se propage selon un *mouvement spiralé* ; au niveau des éperons bronchiques, le courant muqueux se scinde de part et d'autre, sans passer sur celui-ci, comme l'eau d'un fleuve sur la pile d'un pont.

Les mouvements ciliaires, qui meuvent le tapis muqueux, ont une très grande résistance, nous l'avons vu. Mais ils sont solidaires de ce revêtement muqueux et sensible à ses variations. Nous allons maintenant rapidement étudier le rôle de ces influences extérieures sur ce mouvement ciliaire et l'excrétion du mucus.

La *pesanteur* ne semble jouer aucun rôle dans la progression ciliaire. Negus a remarqué que chez la grenouille, les cils déplacent les particules opaques avec une vitesse égale dans tous les sens ; pour parcourir 1 cm., il faut 33 secondes en montant, 32 secondes en descendant, 35 secondes horizontalement. Hilding

a confirmé absolument ces données chez le chien ; il pense que le film de mucus est trop mince et trop visqueux pour subir l'influence de la gravitation. La pesanteur ne pourrait jouer que si la sécrétion est beaucoup plus abondante, mais nous sortons alors du physiologique.

Beaucoup plus importantes semblent devoir être les *qualités du milieu fluide* sur lequel agit le mouvement des cils vibratiles. Négus, Lucas ont insisté sur cette nécessité d'un milieu fluidé adéquat ; Proetz, Hilding sont revenus sur cette idée. Nous avons vu que la couche liquide, qui recouvre l'épithélium trachéo-bronchique, comprend une couche superficielle visqueuse, essentiellement mobile, et une couche inférieure plus fluide, dans laquelle les cils peuvent battre avec facilité. S'il y a *fluidification* de la sécrétion, hypersécrétion séro-aqueuse. les cils vont battre dans une couche très fluide ; leurs mouvements continuent ; ils sont même plus énergiques, puisque Proetz a remarqué qu'en milieu de Ringer, les cils meuvent les éléments cellulaires de la taille d'un globule rouge à une vitesse étonnante, et que, d'une seul coup (Kick), ils les envoient à une distance supérieure à plusieurs fois leur diamètre. Mais dans ce cas, si le mouvement ciliaire est actif, il a perdu toute efficacité ; il remue le fluide à son contact, mais ne le fait plus progresser. Cet excès de liquide séreux réalise un véritable effet de « barattage » (Churning effect), les cils n'accrochent plus le tapis muqueux.

Si l'effet inverse se produit, *hypersécrétion visqueuse de mucus épais et dense,* plusieurs éventualités peuvent se produire, ou bien cette sécrétion épaisse remplace en totalité ou partie la couche fluide sous-jacente et les cils englués ne peuvent plus battre librement ; ou bien, si cette couche fluide persiste le mouvement ciliaire continue et le tapis muqueux est véhiculé convenablement. Hilding, étudiant ces variations sur les cavités nasales, avait bien remarqué qu'un mucus épais et lourd est mieux véhiculé qu'une sécrétion plus fluide ; celle-ci n'est déplacée qu'en un film extrêmement mince, si mince qu'il faut deux à trois heures pour excréter 0 cc. 1, alors que 9 minutes suffisent pour 0 cc. 25 d'un mucus épais. Et l'auteur de conclure : « The more mucin there is in the secretion, the better it drains ».

Non seulement la qualité, mais aussi la *quantité du milieu fluide* influe sur le drainage du mucus par les cils vibratiles. Proetz a étudié les conséquences de la sécheresse locale sur la muqueuse vibratile nasale, en l'assèchant au moyen de l'insufflation d'air par tube capillaire. Pour un assèchement partiel, les cils s'arrêtent et les cils adjacents restés humides offrent des degrés de retard variables. Une humidification rapide les res-

taure dans leur fonction. Si l'on répète cette expérience au même endroit, on obtient un retour à l'activité de plus en plus faible, puis une cessation définitive. On comprend tout l'intérêt de ces faits, qui nous permettent de comprendre certains états de stase muqueuse bronchique, pour des perturbations faciles à produire dans la qualité ou la quantité du film sécrétoire, indispensable au bon fonctionnement ciliaire.

Léonard Hill (1928) s'est aperçu que la *tension* de la muqueuse avait une certaine importance : sur une trachée lisse et tendue la vitesse des cils est double de ce qu'elle est sur une trachée non tendue.

L'action du *froid* et de la *chaleur* a été bien démontrée successivement par Hill, Proetz, Gordonoff, Lucas. L'activité ciliaire est maximum pour une température comprise entre 28° et 33°. Le froid amène une diminution de cette activité qui cesse totalement aux environs de 9° (observation de Proetz sur la muqueuse humaine). La température est alors remontée progressivement, vers 15-19°, on voit les mouvements revenir, et même beaucoup plus violents qu'auparavant. Si l'on continue à augmenter la température, on constate que vers 43°, il y a cessation de tout mouvement vibratile, cessation définitive d'ailleurs. Gordonoff rapproche ces faits des encombrements de mucosités chez les fébricitants : l'activité vibratile s'y trouve réduite, alors que ce serait souvent le moment où elle serait le plus utile.

L'*influence du pH et de la concentration ionique* sur les cils vibratiles a été mise en évidence par les travaux de Négus. Celui-ci a déterminé que le pH optimum était aux environs de 8,2-8,5. Or, dans les suppurations on constate fréquemment un pH plus bas, à tendance acide. Négus en conclut qu'il serait intéressant de tenter une alcalinisation du milieu, pour réaliser ainsi une sécrétion à tendance basique.

Mais on a surtout étudié l'action sur le mouvement ciliaire de drogues plus ou moins toxiques, employées ou non en thérapeutique. C'est surtout la question des *anesthésiques* qui a retenu l'attention.

Hill a constaté que l'inhalation d'éther et de chloroforme amenait une diminution du rendement excrétoire broncho-trachéal : au lieu de 0 mm. 3 par seconde, il constate 0 mm. 22 après 5 minutes d'inhalation et seulement 0 mm. 05 au bout d'une heure. Négus a remarqué que les effets nocifs de l'inhalation anesthésique étaient accrus si la muqueuse était préalablement desséchée, par une injection d'atropine, par exemple. Le chlorure d'éthyle entraîne également une nette diminution d'activité ciliaire. Nous n'avons retrouvé aucune mention en ce qui

concerne l'influence exercée par d'autres anesthésiques, tels que le protoxyde d'azote ou le cyclo-propane.

L'intoxication *alcoolique* chez le chien est un facteur de ralentissement important des mouvements ciliaires (Lommel). La caféine, l'uréthane, l'acétone, l'histamine sont sans action (Hill). L'*adrénaïne*, localement, entraîne une cessation immédiate de l'activité ciliaire avec une dilution au 1/1000, cessation qui ne se produit qu'après 25 minutes de contact avec la solution au 1/5000. L'*éphédrine* est sans aucune action. Le chlorhydrate de *cocaïne* à 10 % paralyse l'activité vibratile en moins de deux minutes.

Sollmann et Gilbert ont noté que la *nicotine*, diluée au 1/500, arrête complètement le mouvement ciliaire ; constatation à retenir peut-être pour expliquer certains troubles de stase bronchique chez les grands fumeurs.

L'action des *vitamines*, des rayons ultra-violets est absolument nulle à doses normales (Hill).

Les solutions *acides* paralysent le mouvement ciliaire : solution au 1/20.000 d'acide acétique ; d'acide lactique au 1/10.000. Les cils supportent au contraire beaucoup mieux les solutions alcalines diluées ; ce que l'on pouvait d'ailleurs prévoir du pH optimum, que nous connaissons nécessaire, pour un bon fonctionnement ciliaire.

LE COURANT D'AIR EXPIRATOIRE

C'est un mécanisme adjuvant certain de l'excrétion bronchotrachéale. La ventilation bronchique s'opère évidemment dans les deux sens et pour comprendre son action sur le cheminement des sécrétions il faut bien se rappeler que le calibre bronchique se dilate à l'inspiration et qu'il se rétrécit à l'expiration, le courant d'air expiratoire qui se fraye une voie dans un canal plus réduit acquiert ainsi une plus grande efficacité dans le balayage de ses parois.

Mais il est certain que ce courant d'air expiratoire doit jouer un rôle beaucoup plus important dans certaines conditions. En effet, nous faisons tous, de temps à autre, inconsciemment ou non, des *expirations brusques et prolongées*, avec râclement de gorge ; en même temps, nous avons la sensation confuse d'éliminer, de chasser quelque chose. Ce sont ces « bechic blasts » dont Policard et Galy rappellent opportunément l'existence, qui doivent réaliser une expulsion plus effective des sécrétions trachéo-bronchiques.

Rohrer (1921) s'est particulièrement intéressé à la mécanique de la *toux ;* il a montré que la pression broncho-trachéale pouvait, lors des efforts de toux, atteindre une pression de 16 cm. de mercure et que le courant d'air expiré pouvait atteindre des vitesses très variables selon la zone bronchique considérée. C'est ainsi qu'à la glotte, il constate une vitesse qui varie entre 50 et 120 mètres par seconde, alors qu'un violent ouragan atmosphérique n'occasionne en moyenne que des vents dont la vitesse oscille autour de 50 mètres par seconde. Dans la trachée, on ne trouve déjà plus que 15 à 35 mètres par seconde, 13 mètres à 32 mètres dans les bronches principales ; pas plus de 2 à 6 mètres dans les bronchioles et 0 m. 50 dans les bronchioles respiratoires.

Rohrer pense donc que le courant d'air expiratoire de la toux ne peut être sûrement efficace dans la progression du mucus bronchique, que dans les bronches supérieures à un millimètre : « On peut considérer l'acte de la toux comme une expectoration non lobulaire, mais bronchique ».

Il est intéressant de remarquer que si le courant d'air expiratoire, qu'il soit respiratoire, ou qu'il se produise lors d'un effort de toux, agit sur la sécrétion bronchique en la propulsant vers la glotte, il développe aussi en amont une contre-pression qui s'exerce sur le parenchyme alvéolaire et est exactement égale à la résistance qu'opposent les sécrétions bronchiques plus ou moins visqueuses dans leur progression. Nous verrons en abordant la physio-pathologie que l'air alvéolaire a toujours plus de facilité à pénétrer qu'à s'échapper et quelles déductions on peut en tirer en ce qui concerne certains syndromes respiratoires.

MOUVEMENTS PERISTALTIQUES

Il y a longtemps que l'on invoque leur existence et que, par une analogie probablement forcée, on veut y voir un mode de progression des sécrétions bronchiques, tout comme le péristaltisme intestinal assure le cheminement du bol alimentaire.

Henle (1844), Lebert (1874) sont les premiers à affirmer l'authenticité de cette péristaltique bronchique. Bullowa et Gottlieb (1920), Stevens, Hudson l'admettent radiologiquement. Reinberg (1925) a montré chez l'oie des mouvements actifs synchromes de la respiration, associés à des mouvements péristaltiques onduleux. Mayeda (1929) décrit des mouvements péristaltiques, des mouvements en spirale, et des mouvements de brassage, destinés à mélanger le contenu bronchique, le rythme des

mouvements péristaltiques durerait 25 secondes et se reproduirait à des intervalles de 5 secondes environ.

Cependant Gordonoff (1935) qui a étudié cinématographiquement la mobilité des parois bronchiques n'a jamais constaté le moindre mouvement péristaltique *vrai*. Ellis (1936), par l'enregistrement des variations de calibre bronchique du chien n'observe lui non plus aucun péristaltisme véritable. Enfin Huizinza (1937) est formel sur cette question et tout comme les deux premiers auteurs, il nie l'existence d'un péristaltisme tout au moins sur les bronches d'un certain calibre.

En effet, la paroi bronchique fibro-cartilagineuse ne se prête pas du tout aux déformations annulaires localisées, qui caractérisent un mouvement péristaltique. La comparaison que l'on a voulu soutenir avec les mouvements intestinaux est donc indéfendable, tout au moins en ce qui concerne les bronches pourvues d'une armature puissante.

Les mouvements péristaltiques sont par contre *possibles,* au niveau des bronchioles et petites bronches non cartilagineuses. Mais du fait de cette possibilité, peut-on conclure à leur existence ? rien n'est moins sûr. Il faut d'ailleurs bien faire attention de ne pas confondre des contractions circulaires des bronches, non plus localisées, mais portant sur un segment plus long, dont le rôle probable est de malaxer la sécrétion, sans qu'elle lui imprime cette progression, bien caractéristique du péristaltisme.

Gordonoff insiste plutôt sur le *rôle de la respiration* dans l'expectoration. Ses études cinématographiques lui ont montré qu'une bonne respiration poussait activement les sécrétions, alors qu'une faible respiration les laissait en place. Il conclut en ces termes : « Une bonne respiration est une condition sine qua non d'une expectoration suffisante ». Et c'est pourquoi, pour favoriser l'élimination des expectorations, il conseille de proscrire les opiacés, mais au contraire d'utiliser les eupnéiques, tels que la coramine ou le cardiazol.

Ce même auteur insiste enfin sur une propriété essentielle du poumon : sa grande faculté de *résorption*. Il rapporte que l'on a pu introduire jusqu'à 775 centimètres cubes d'eau en deux heures dans les poumons d'un chien de 8 kg. Pour lui, le poumon serait donc aussi capable de résorber partie ou totalité des sécrétions. Celles-ci seraient fluidifiées par l'apport séreux des glandes bronchiques et se trouveraient ainsi plus facilement résorbables. C'est le phénomène de *sécrétolyse* bronchique.

ROLES DES SÉCRÉTIONS BRONCHIQUES

Le rôle des sécrétions bronchiques n'a pas encore été étudié d'une façon très précise et les conséquences, qui découlent de leur existence sur la paroi endo-bronchique, ont été plus déduites de principes physiologiques généraux, que démontrées expérimentalement. Nous sommes cependant en mesure d'assigner certains caractères propres aux fonctions sécrétoires broncho-trachéales ; elles peuvent d'ailleurs se résumer en une seule fonction : les sécrétions trachéo-bronchiques ont essentiellement un rôle de *protection*, protection bronchique, protection pulmonaire, protection de l'organisme tout entier.

Le mucus bronchique est d'abord essentiel au bon fonctionnement de l'*épithélium bronchique*. Nous avons déjà vu que le mucus avait une grande affinité pour l'eau ; il constitue donc un excellent milieu pour entretenir la muqueuse broncho-trachéale dans un état d'humidification nécessaire au maintien des structures cellulaires fines, telles que celles des cils vibratiles. Proetz, nous y avons déjà insisté, a montré l'effet nocif et durable d'une sécheresse locale sur cette muqueuse ; il a constaté au bout d'un certain temps un arrêt définitif du mouvement évacuateur ciliaire.

De plus, le tapis visqueux de la sécrétion broncho-trachéale constitue un excellent *écran contre les agressions aériennes* de la muqueuse, il la protège contre le choc des particules véhiculées quelquefois à grande vitesse par le courant d'air respiratoire. Enfin, il est aussi une protection vis-à-vis des vapeurs toxiques ou caustiques d'origine exogène. Cette fonction avait déjà été envisagée par Robin (1874), quand il écrivait : « La couche de mucus formant membrane à la surface de l'épithélium même, remplit... un rôle important dans les actes de choix par dialyse exosmotique ou endosmotique ».

La surface muqueuse assure encore dans les *mouvements de glissement* des parois bronchiques, de faible amplitude évidemment, une protection analogue à celle qu'exerce les huiles de graissage en mécanique. C'est encore Robin qui écrit à ce sujet : « L'épithélium et les mucus donnent aux muqueuses des propriétés physiques de glissement facile, qui viennent en aide au rôle d'organe de protection, au point de vue moléculaire ou chimique ». Et le même auteur de conclure : « Ces mucus exagèrent donc, en quelque sorte, selon les conditions physiologiques dans lesquelles se trouve l'appareil, le rôle protecteur rempli par les épithéliums ».

Enfin, certains auteurs ont pensé que le mucus avait égale-

ment une fonction trophique, qu'il pouvait agir sur la *cicatrisation* des plaies, en dehors de toute question antiseptique ou antitoxique.

La sécrétion muqueuse trachéo-bronchique a un rôle de protection plus général du *poumon* tout entier et même de l'organisme.

En effet, nous avons déjà longuement insisté sur le rôle capital de la *fixation et des mouvements de l'eau* dans la sécrétion trachéo-bronchique. Il existe donc à la surface des bronches et de la trachée un film très étendu et très mince, dont la teneur hydrique est variable. Il est bien facile de comprendre que l'air sec de la respiration va se charger d'humidité d'abord à l'inspiration, puis à l'expiration. L'imprégnation d'eau par l'air inspiré, qui se produit d'ailleurs depuis les fosses nasales, est un facteur capital dans le maintien de conditions hygrométriques satisfaisantes au niveau du tissu délicat que constituent les alvéoles pulmonaires. En effet, leur dessication entraînerait de graves conséquences dans la fonction respiratoire, par suppression des échanges gazeux à leur niveau, ceux-ci requérant la nécessité d'une humidification des parois alvéolaires pour se produire.

Mais surtout l'évaporation de liquide au niveau de l'épithélium trachéo-bronchique constitue une perte très appréciable de calories. Comme telle, elle joue un rôle capital dans la *régulation thermique*. Dès 1913, Magne, puis Magne et Cordier en 1928, insistent sur ce fait que dans la polypnée thermique l'évaporation réfrigérante se produit surtout, et peut-être uniquement dans les voies respiratoires conductrices. Ils admettent que dans ce processus la muqueuse intervient pour une part et l'appareil glandulaire pour une part plus importante encore. Cette évaporation de la sécrétion bronchique est surtout importante pour les organismes petits et l'on sait qu'un nourrisson, par exemple, peut quelquefois perdre le dixième de son poids en une journée par évaporation d'eau.

La sécrétion broncho-trachéale, par son tapis visqueux et collant, réalise une protection très efficace contre les *poussières* et *particules aériennes* de toutes sortes. Ces poussières sont fixées, engluées dans la sécrétion muqueuse, dès qu'elles viennent à l'effleurer. Puis elles subissent le sort de cette sécrétion et sont expulsées ainsi hors des conduits trachéo-bronchiques. Cette épuration de l'air respiratoire est facilitée encore par l'augmentation de surface réalisée par les nombreuses plicatures bronchiques, qui augmentent ainsi les chances d'un contact entre cette surface et les particules à expulser.

Cette fixation des corps étrangers flottants dans l'air respi-

ratoire est encore accrue par un fait curieux que Proetz a signalé : il existe, semble-t-il, une *charge électrique* de surface du tapis muqueux, suffisante pour attirer les poussières : en effet la charge des sécrétions est positive, alors que celle des poussières est négative. Il se peut donc que ces surfaces en charge soient un facteur important pour débarrasser l'air des bactéries, que l'on sait électro-négatives. Policard et Galy étudient la valeur de cette épuration ainsi réalisée, spécialement dans le cas de pneumoconiose. D'après Lehmann, ils concluent « que si le nez retient 30 % des poussières exhalées, l'ensemble trachéo-bronchique en retient de 25 à 46 % : aux alvéoles n'arrivent que 4 à 25 % des poussières ».

Ce que nous venons de dire des poussières, s'applique aussi bien aux bactéries diverses ; mais ici le problème diffère, car il s'agit d'organismes vivants et il faut savoir quel est leur devenir au point de contact, qui les fixe au tapis muqueux.

Depuis longtemps on insiste sur le faible pourcentage de bactéries virulentes dans le mucus bronchique. Et l'on a d'abord attribué ce fait à un *pouvoir bactéricide* du mucus. En 1902, Arloing étudie l'action du mucus de limace rouge et conclut que tous les germes aérobies sont sensibles à ce mucus; les anaérobies résistent mieux à cette propriété bactéricide, mais ils ne se développent pas avec autant de vigueur. Le bacille de Koch ne semble par contre que peu affecté par la présence de mucus.

De même M. et T. Philippe pensent, après expérimentation, que la mucine a un rôle empêchant sur la toxine diphtérique. Par contre, de nombreux auteurs ont constaté l'effet inverse du mucus ; il aurait un rôle renforçateur sur la virulence de la plupart des microbes, Miller, Boivin, Nungester, Jourdonnais et Wolf plaident dans ce sens. Goldsworthy et Florey attribuent au mucus un pouvoir lytique, qui serait dû à l'existence de lysoenzymes (Fleming, 1922).

Cependant on admet généralement, depuis les travaux de Tunnicliff (1940) que le mucus agit beaucoup plus comme un *bactériostatique* que comme un antiseptique vrai. Il bloque par sa viscosité les micro-organismes qui sont à son contact. Non seulement il les immobilise, mais par son tapis muqueux mobile il en débarrasse les bronches. Mais comme l'avait déjà montré Crookshank (1920), si le mucus enrobe les bactéries et abolit leur potentiel nocif, il protège également ces bactéries contre les défenses normales de l'organisme. Tunnicliff a insisté sur ce fait que la phagocytose était gênée au sein du mucus. Est-ce là qu'il faut trouver l'explication de l'intense diapédèse leucocytaire qui se produit à travers la muqueuse bronchique, ces leucocytes

constituant un élément de la sécrétion normale ? Leur grand nombre supplée-t-il à leur immobilité relative au sein du mucus visqueux ? Les germes ainsi restent vivants et peuvent toujours se réveiller si le milieu ambiant se modifie et favorise leur développement.

Cette propriété nous permet peut-être de comprendre pourquoi l'*infection* est si fréquente en *amont des stases bronchiques*. C'est une donnée classique maintenant que le cancer bronchique, qui gêne la vidange des bronches correspondantes, se révèle très souvent par une suppuration du parenchyme pulmonaire. La suppuration que l'on observe dans la dilatation des bronches n'a peut-être pas d'autres origines que cette stase muqueuse, qui perturbe complètement les propriétés normales bactériostatiques du mucus.

Benians (1920) avait expliqué déjà par ce phénomène la résistance bien connue de certains porteurs de germes. Ceux-ci ne sont à l'abri de la maladie que par l'enrobement des micro-organismes dans les sécrétions muqueuses ; et ceux-ci sont également protégés par leur carapace de mucus contre l'action des corps antiseptiques, qui leur sont opposés.

Enfin le mucus aurait pour certains une propriété statique à l'égard des ferments et de certaines *toxines ;* comme le font remarquer Policard et Galy, il peut agir soit par absorption, soit en empêchant leur diffusion.

Le mucus a donc un *rôle de protection broncho-pulmonaire* très étendu. Ces fonctions multiples nous laissent prévoir que leur perturbation seront bien souvent à la base, ou tout au moins un facteur adjuvant des maladies broncho-pulmonaires. Nous étudierons cette incidence dans un chapitre ultérieur en envisageant pour ces différentes affections la part accessoire ou prépondérante, qu'y prennent les troubles de la sécrétion broncho-trachéale.

CHAPITRE IV

PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA SÉCRÉTION TRACHÉO-BRONCHIQUE

A l'état normal, la sécrétion trachéo-bronchique s'effectue, sans que nous la percevions de quelque manière que ce soit. Acte purement végétatif, elle ne se traduit pour le bien portant par aucun phénomène sensible, si ce n'est ce léger râclement de gorge, qui accompagne l'expulsion d'une petite quantité de mucus, et qui le plus souvent demeure entièrement dans notre subconscient ; la muqueuse trachéo-bronchique s'humidifie, le jeu ciliaire s'effectue, l'évaporation est assurée, sans que nous ayons une connaissance directe de ces activités.

Mais ce fonctionnement inconscient et efficace peut être troublé dans son accomplissement ; le mécanisme de la sécrétion trachéo-bronchique sera déréglé ; l'état pathologique va déclencher une série de troubles perceptibles du sujet qui en est atteint, troubles fondamentaux, dont nous voulons donner maintenant un aperçu général, tout en essayant d'en discerner les causes et les conséquences : cette recherche nous montrera enfin le grand intérêt qu'ils présentent, pour la compréhension de la pathologie respiratoire.

Les troubles de la sécrétion trachéo-bronchique peuvent porter sur une des deux phases de cette sécrétion, dont nous avons étudié la physiologie : soit la *phase sécrétoire* proprement dite, sur le phénomène glandulaire lui-même ; soit sur la *phase d'excrétion,* sur le phénomène de vidange bronchique ; enfin on comprend facilement qu'un même trouble peut déborder d'une phase sur l'autre, et nous aurons l'occasion d'analyser une telle intrication pathologique.

Ils peuvent être de deux ordres : quantitatifs et qualitatifs. Le trouble le plus commun est l'*hypersécrétion généralisée* de la muqueuse broncho-trachéale. C'est elle qui représente un des phénomènes fondamentaux de la réaction bronchique élémentaire, celle que nous trouverons à l'état à peu près pur, en étudiant les catarrhes bronchiques aigus ou chroniques, que l'on désigne à tort sous le nom de « bronchites ».

L'hypersécrétion bronchique est habituellement précédée, mais non constamment, des autres manifestations de la réaction bronchique élémentaire : c'est l'épaississement de la muqueuse, que l'on reconnaît bien lors d'examens bronchoscopiques au fait, que les anneaux cartilagineux, normalement visibles, se sont effacés plus ou moins complètement ; cet épaississement traduit l'existence d'un œdème dans la couche sous-muqueuse, le chorion. A celui-ci s'associe l'injection rosée et même rouge vif de cette muqueuse, hyperémie, témoin de la vaso-dilatation des riches plexus capillaires sous-muqueux.

L'hypersécrétion ne tarde pas à se manifester ; elle peut affecter tous les modes ; plus ou moins abondante, s'étalant en une couche quelquefois épaisse, ou irrégulière ; le mucus sécrété peut être visqueux, opaque ou jaunâtre, ou même être verdâtre en dehors de tout phénomène de suppuration; ou bien plus translucide, plus fluide ; quelquefois il peut être très élastique, s'étirer, ou au contraire se gonfler en bulles nombreuses.

On peut constater dans certains cas que cette hypersécrétion généralisée, abondante, de l'arbre trachéo-bronchique, s'accompagne d'une *hypertrophie des glandes muqueuses*. Le volume du lobule glandulaire est accru dans de fortes proportions, le canal évacuateur est sous-pression ; cette distension peut se manifester sous la forme de petites granulations, très fines, visibles à l'œil nu, qui réalisent un aspect granité, ou chagriné de la muqueuse. De tels aspects ont été décrits déjà depuis fort longtemps, puisque dès 1838, Rokitanski en signale l'existence. Ne peut-on pas se demander si certaines granulations semblables ne sont pas quelquefois mises un peu trop rapidement sur le compte d'une tuberculose à forme granulique disséminée, surtout quand elles siègent sur la face postérieure de la trachée, ou sur la muqueuse laryngée ?

L'état d'hypersécrétion généralisée se traduit histologiquement par une *modification des cellules caliciformes et des glandes*. Nous avons vu que ces cellules caliciformes dérivent directement des cellules ciliées adjacentes; dès que se déclenche

la réaction hypersécrétante, le nombre des cellules caliciformes s'accroît, les cellules à cils vibratiles se chargent de mucus et prennent un type sécrétoire. Les glandes se tuméfient, comme nous l'avons vu ; les éléments séreux se transforment de plus en plus en éléments muqueux, avec cette facilité que nous leur connaissons pour passer d'une phase sécrétoire à l'autre.

En même temps, il existe une hyperémie dans les tissus voisins avec infiltration cellulaire. Les éléments glandulaires sont fortement chargés de mucus, qui se colore intensément par les réactions électives. Ceux-ci peuvent desquamer, les canaux excréteur sont épaissis et leur lumière obstruée s'oppose à l'évacuation d'un mucus, dont la consistance et la viscosité sont souvent augmentées. En effet leur direction très oblique par rapport à la surface muqueuse, l'existence d'un rétrécissement près de leur embouchure font que ces canaux n'assurent pas en cas d'hypersécrétion glandulaire une évacuation suffisante et qu'ils s'engorgent (Aumeunier, 1935).

C'est pourquoi cette altération glandulaire, que l'on peut observer si l'hypersécrétion se prolonge, avec obstruction des canaux excréteurs, amènera au contraire un appauvrissement de la couche protectrice de la muqueuse, qui ne sera plus recouverte que du produit de sécrétion des cellules caliciformes. Les conditions d'une bonne trophicité muqueuse sont ainsi perturbées et l'on peut assister alors à une desquamation de la muqueuse et regression des cellules ciliées, qui seront une gêne à l'élimination naturelle des bronches.

Cette hypersécrétion muqueuse généralisée s'accompagne à peu près toujours d'un passage de liquide séreux directement à travers la muqueuse, provenant des réseaux capillaires dilatés. En même temps, la *leucodiapédèse,* qui, nous l'avons vu, constitue un des éléments normaux de la sécrétion bronchique, s'exagère notablement, les leucocytes polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes se frayent un chemin entre les cellules du revêtement et parviennent en nombre dans la lumière bronchique où ils s'incorporent aux sécrétions bronchiques. Très souvent, ils s'y désintègrent et constituent un apport de ferments protéolytiques important. C'est leur présence, en plus ou moins grand nombre, qui explique l'aspect muco-purulent de l'expectoration, en dehors de toute idée d'infection microbienne ; on sait en effet actuellement qu'une simple excitation par voie réflexe suffit à provoquer l'afflux des globules blancs dans un organe.

L'hypersécrétion bronchique peut d'ailleurs ne pas être généralisée ; elle peut se *localiser* à un segment de muqueuse ; phénomène qui a été mis en évidence par les explorations bronchos-

copiques assez récemment. En effet, nous verrons plus loin que E. Rist, P. Ameuille et J.-M. Lemoine ont décrit de tels faits sous le nom de « *bronchites segmentaires* ».

Les faits d'*hyposécrétion bronchique* doivent être fort rares ou tout au moins mal étudiés ; nous n'en avons trouvé aucune mention et les examens bronchoscopiques n'ont pas donné lieu à de telles constatations, tout au moins à notre connaissance. C'est pourquoi, jusqu'ici du moins, des troubles bronchiques comparables à l'ozène nasal, à la rhinite atrophique, n'ont pas encore été mis en évidence.

Les troubles de la sécrétion bronchique peuvent consister aussi et peut-être encore plus, en *modifications qualitatives*. Nous avons vu en étudiant la nature physico-chimique du mucus quelles en sont les qualités principales : viscosité, élasticité, tension superficielle. Nous savons d'autre part l'importance d'un maintien de ces propriétés dans une moyenne convenable. destinée à rendre efficace la vidange bronchique par le jeu des cils vibratiles. Nous avons envisagé les conséquences nocives sur cette chasse bronchique, que provoquent des modifications qualitatives de la sécrétion, viscosité, fluidité, adhérence, filamentosité. A vrai dire ces modifications ont été encore peu étudiées et on comprend cette carence relative, quand on se rend compte des grandes difficultés techniques, auxquelles on se heurte, quand on veut les approcher par l'expérimentation. Cependant il n'en est pas moins certain que la sécrétion d'un mucus trop visqueux, ou celle d'un mucus trop fluide, doive considérablement gêner, sinon supprimer toute efficacité au tapis roulant excréteur, que constituent les cils vibratiles. Ce fait nous est une occasion de signaler à nouveau la possibilité de retentissement d'un phénomène sécrétoire sur un phénomène excrétoire, la sécrétion broncho-trachéale formant un tout complexe : nous l'avons dissociée en deux phases, dans le seul but d'en faciliter l'exposé.

TROUBLES DE L'EXCRÉTION

Les troubles de l'excrétion broncho-trachéale peuvent être secondaires à une modification de la sécrétion, ou bien dépendre d'une altération des mécanismes propres de la vidange bronchique. Ceux-ci consistent d'abord dans une perturbation du facteur principal de l'excrétion broncho-trachéale : le fonctionnement des cils vibratiles. Ils peuvent perdre leur efficacité soit par suite d'un mauvais fonctionnement, soit par leur disparition pure et simple.

Le mauvais fonctionnement des cils vibratiles, ou plutôt leur inefficacité, peut être la conséquence d'une *modification qualitative du milieu* dans lequel ils agissent. Nous revenons à nouveau sur ce fait pour bien en souligner l'importance. L'étude physiologique nous a montré que les cils baignaient dans une sécrétion composée de deux parties, une couche inférieure, directement en rapport avec les organes ciliaires, relativement fluide, produit d'une sécrétion séreuse ou de la transsudation directe de liquide à travers la muqueuse, dans laquelle les cils peuvent se mouvoir avec toute l'aisance nécessaire à leurs fonctions ; une couche supérieure, qui normalement repose sur l'extrémité libre des cils vibratiles ; elle est beaucoup plus cohérente, visqueuse ; c'est elle qui constitue réellement le tapis protecteur, qui défend la muqueuse contre toute agression et transporte dans un mouvement ascensionnel continu tous les organismes nocifs, qui sont rejetés hors de l'arbre trachéo-bronchique. Les cils vibratiles, dont les mouvements s'exercent librement au sein de la couche inférieure fluide, exercent leur action propulsive par leur extrémité sur la face inférieure de cette couche visqueuse, située au-dessus d'eux.

On comprend facilement qu'une augmentation de la viscosité de la couche inférieure fluide aura pour effet de bloquer et d'engluer les cils vibratiles. Au contraire la fluidification excessive de la couche supérieure visqueuse entraînera comme conséquence directe un phénomène qui, pour être inverse, n'en sera pas moins nocif pour la propagation du tapis muqueux : les cils vibratiles garderont bien toute leur vigueur dans ce milieu peu visqueux, mais leurs efforts seront vains, car, agissant sur un fluide trop mobile, ils ne pourront plus « accrocher » le tapis muqueux ; les recherches de Hilding l'ont bien montré ; il y a effet de « barattage » (churning effect), suivant l'heureuse expression de Négus.

Proetz a bien étudié les effets de la *modification quantitative* du film muqueux ; il a vu que sa diminution excessive, pourvu qu'elle dure un certain temps, compromet définitivement le jeu ciliaire. Il est facile d'imaginer qu'au contraire une augmentation excessive, si elle n'arrête pas le mouvement vibratile, dépasse de beaucoup ses capacités d'excrétion. On voit donc dans quelles limites, au fond assez étroites, doit se maintenir la sécrétion trachéo-bronchique pour assurer sa propre élimination naturelle par l'intermédiaire du véritable tapis roulant, que constitue l'ensemble des cellules ciliées. Si efficace que soit leur mécanisme, il est bien probable qu'il doit se trouver plus d'une fois en défaut et que leur déficience, même momentanée, soit à l'origine de ces stases muqueuses bronchiques dont nous verrons

qu'elles constituent l'aboutissant de tous ces troubles d'excrétion broncho-trachéale.

Peut-on supposer qu'il existe, dans certaines circonstances, une inhibition momentanée ou prolongée du mouvement d'évacuation ciliaire ? Il semble, d'après toutes les observations des physiologistes, que celui-ci possède une pérennité qui ne s'arrête qu'avec la vie de l'organisme lui-même. On ne peut cependant pas inférer à priori des constatations de l'état normal aux phénomènes qui se passent à l'état pathologique. Il est difficile de trancher la question actuellement. Remarquons d'ailleurs que les effets physio-pathologiques sont les mêmes, qu'il s'agisse d'un fonctionnement défectueux des cils vibratiles, ou qu'il s'agisse d'une suppression réelle de ce mouvement, la conséquence fonctionnelle en est identique et nous verrons que ces faits prendront toute leur importance, quand nous discuterons de l'incidence des modifications des sécrétions broncho-trachéales dans la pneumonie et en général dans le déterminisme de toutes les lésions infiltrées du poumon.

Les troubles de stase muqueuse bronchique peuvent être secondaires à une *destruction des cellules ciliées* sur une assez grande étendue de la circonférence de la bronche. Nous connaissons plusieurs lésions bronchiques qui sont capables de réaliser cette destruction.

Les *tumeurs bronchiques,* surtout les cancers bronchiques, sont fréquemment bourgeonnantes ; ce sont des proliférations tissulaires quelquefois exubérantes, pouvant obstruer plus ou moins la bronche où elles siègent, de surface irrégulière ou uniforme. A leur périphérie, on observe le plus souvent une zone inflammatoire, dont la masse bourgeonnante peut se confondre parfois avec celle du cancer proprement dit. Ces proliférations bourgeonnantes perforent la muqueuse bronchique normale et la détruisent sur une surface assez étendue. Il est bien évident que cette surface, privée de cils vibratiles ne pourra plus assurer le transport du film muqueux, qui venant d'amont, buttera contre cet obstacle et s'y accumulera, à moins qu'il ne réussisse à le tourner, s'il n'est pas trop important.

Les *ulcérations bronchiques* entraîneront des conséquences tout à fait semblables en ce qui regarde le drainage des sécrétions bronchiques. Ces ulcérations, particulièrement celles qui sont de nature tuberculeuse, considérées comme rares autrefois, nous apparaissent de plus en plus fréquentes depuis que la bronchoscopie sait les découvrir. Il est bien évident que là encore la destruction de la muqueuse bronchique créera un obstacle à la progression du mucus. Hermann (1934) a étudié expérimentale-

ment ce mécanisme. Chez le chien, il a introduit de la poudre de baryum dans la trachée et les bronches sous contrôle bronchoscopique. Après une demi-heure, tout le baryum est remonté dans le larynx ; le trajet ainsi parcouru est de 40 à 50 centimètres.

Il réalise ensuite des destructions partielles de la muqueuse trachéale, en la cautérisant, destructions intéressant la couche superficielle de la paroi trachéale, et dont la topographie n'est pas entièrement circulaire. En suivant la progression du baryum aux rayons X, il observe un arrêt du baryum au niveau des lésions qui ne peut pas les franchir. Dix heures après le début, le baryum n'a pas progressé ; par contre une partie du baryum a filé dans le poumon opposé. Deux semaines après cette épreuve, Hermann recommence le poudrage au baryum et fait les mêmes constatations que la première fois. Un contrôle anatomique ultérieur lui montre qu'il existe trois petites ulcérations trachéales. Il en déduit que les ulcérations d'origine tuberculeuse doivent entraîner des conséquences identiques sur la vidange bronchique.

L'observation de P. Ameuille, Hinault et Cornet illustre bien le rôle empêchant des ulcérations broncho-trachéales sur l'excrétion bronchique. Au cours d'une tuberculose pulmonaire évolutive, traitée par pneumothorax artificiel, s'installe une asphyxie progresive avec toux, mais sans expectoration, qui, en dépit de toute thérapeutique, évolue vers la mort au bout de quatre jours. L'autopsie montre que la trachée et les bronches sont pleines de sécrétions fluides et aérées. La bronche de drainage d'une grosse caverne est ulcérée et fongueuse dans toute son étendue. De ces lésions et sans interruption, la moitié externe de la bronche souche droite et la moitié droite de la trachée sont le siège d'une vaste ulcération continue jusqu'au cinquième anneau trachéal.

Les auteurs pensent qu'il y a eu encombrement bronchique, sans expectoration, car le mécanisme d'expulsion bronchique est enrayé. En effet la vaste ulcération broncho-trachéale constatée à l'autopsie permet de comprendre que la destruction des cils vibratiles correspondants gênait beaucoup l'élimination du mucus bronchique. Il aurait fallu pouvoir aspirer les sécrétions par bronchoscopie pour empêcher la production de cet encombrement bronchique mortel.

Les ulcérations bronchiques évoluent souvent vers la sténose cicatricielle de la bronche correspondante. De tels *rétrécissements bronchiques*, quand ils ne sont pas recouverts d'épithélium vibratile normal, sont évidemment des causes certaines de mauvaise excrétion des sécrétions bronchiques d'amont. Le méca-

nisme en est tout à fait comparable à celui que provoquent les ulcérations bronchiques.

Qu'il s'agisse de tumeur, d'ulcération ou de rétrécissement bronchique, on comprend bien que la disparition des cellules vibratiles correspondant à leur siège dans la bronche apporte une grave perturbation à la progression du mucus bronchique. Mais ces lésions comme nous allons le voir, peuvent agir encore par l'effet mécanique d'obstruction de la lumière bronchique qu'elles entraînent.

La disparition des cellules ciliées peut être le fait non seulement d'une destruction locale, mais aussi d'une transformation, d'une *mutation cellulaire,* comme cela peut se produire dans certains cas, Nous savons déjà que certaines hypersécrétions bronchiques, celle de la crise d'asthme par exemple, s'accompagnent d'une multiplication rapide, soudaine, énorme des cellules caliciformes, sécrétrices d'un mucus épais. Cette transformation, comme nous y avons insisté, se fait aux dépens des cellules ciliées, puisque normalement c'est de celles-ci que dérivent les cellules caliciformes. Donc alors que l'hypersécrétion bronchique intense requiert des moyens d'expulsion accrus, on observe au contraire une diminution des cils vibratiles; ce fait nous explique assez l'inondation muqueuse des bronches, dans de telles éventualités, que l'on retrouve lors des examens anatomiques.

Les troubles de l'excrétion broncho-trachéale peuvent dépendre encore de la perturbation d'autres facteurs importants qui assurent son efficacité. Si le mouvement des cils vibratiles nous apparaît comme capital dans son exécution, il ne faut pas oublier que d'autres entrent en jeu aussi. Nous avons vu que le *courant d'air respiratoire* et plus généralement les mouvements respiratoires entraient pour une part certaine dans l'acheminement du mucus bronchique. Gordonoff a bien étudié cette action. Il insiste sur l'importance d'une bonne respiration pour assurer l'expectoration. Ses enregistrements cinématographiques lui ont montré qu'une forte respiration poussait activement les sécrétions, alors que de faibles mouvements respiratoires les laissent sur place. Il conclut qu'une « bonne respiration est une condition sine qua non d'une expectoration suffisante ». Et c'est pourquoi il recommande les médications eupnéiques pour expectorer convenablement.

Nombreux sont les cas où cette fonction respiratoire est insuffisante. Nous n'avons pas la prétention d'entreprendre une étude de cette *insuffisance respiratoire,* dont l'observation nous est si coutumière. Nous pensons qu'elle est une cause certaine de mauvaise vidange bronchique, surtout des plus petites bronches, et

qu'elle ne doit pas être oubliée dans les causes de stase bronchique.

La dynamique bronchique peut être troublée encore par des lésions qui immobilisent le conduit bronchique ; tel est cet aspect de bronche figée, bien caractéristique des cancers bronchiques, comme nous le révèle les explorations bronchoscopiques.

L'excrétion des bronches et de la trachée peut encore être le fait de *modifications de position bronchique*. Webb, Forster et Gilbert (1921) ont montré que, chez un sujet qui restait couché quelques heures sur le côté sans bouger, apparaissait une série de petites condensations visibles radiologiquement et qu'ils attribuent à l'accumulation des sécrétions bronchiques, entraînant l'obstruction des bronches correspondantes et détermination d'une véritable « atélectasie physiologique » selon leur propre expression.

Or, de nombreux processus pathologiques entraînent une modification bronchique. Le *pneumothorax*, si universellement utilisé dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, réalise bien souvent ce phénomène. On assiste quelquefois, au cours des insufflations successives à la bascule d'un lobe pulmonaire, au tassement de tout un poumon sous le volume d'un poing. Ces modifications topographiques amènent de grosses perturbations dans la situation relative des bronches. Il peut s'ensuivre une stase muqueuse localisée. Celle-ci est peut-être à l'origine de certains collapsus rétractiles subits que l'on constate de temps en temps lors de pneumothorax artificiels, et qui sont secondaires à l'obturation d'une bronche.

Non seulement le pneumothorax, mais encore les épanchements pleuraux abondants, les grosses rétractions cicatricielles du poumon sont capables de modifier la topographie bronchique et par là même de troubler le bon fonctionnement de l'excrétion des sécrétions d'amont.

Enfin l'excrétion broncho-trachéale peut être entravée par des *obstacles directs*, qui viennent obstruer plus ou moins complètement la lumière bronchique, en supprimant aussi bien la ventilation pulmonaire que l'expulsion des sécrétions.

Ces *sténoses bronchiques* comportent plusieurs mécanismes physio-pathologiques. Depuis Eloesser (1934), on distingue dans celles-ci des sténoses murales, intra-murales et extra-murales. Leur retentissement sur la sécrétion bronchique est variable.

En effet, les *sténoses murales*, dans lesquelles la muqueuse bronchique est remaniée, œdématiée, souvent cicatricielle, agissent sur la progression du mucus par un double processus. d'abord par destruction locale de l'épithélium cilié, ensuite par

rétrécissement de la lumière bronchique. Les *sténoses intra-murales,* comme les corps étrangers d'origine exogène ou endogène (caseum ou calcifications passées dans la bronche à la faveur d'une fistulisation ganglionnaire dans celle-ci) agissent plus directement par leur masse obstruante, pouvant gêner secondairement le balayage par les cils vibratiles.

Au contraire, les *sténoses extra-murales,* comme celles réalisées par une compression due à un ganglion tuberculeux de primo-infection, ou bien à une adénopathie médiastinale, à une tumeur médiastinale maligne ou non, agissent par la seule pression qu'elles exercent sur la bronche en diminuant son calibre intérieur. L'épithélium n'en est pas atteint, ses fonctions sont intactes, mais elles deviennent inutiles, car l'obturation mécanique empêche toute progression de mucus.

Cette obstruction mécanique de la lumière bronchique peut d'ailleurs ne pas être complète ; dans ce cas, les sécrétions ne sont que retardées dans leurs progressions. Bien souvent il y a cependant accumulation en amont et si ses sécrétions deviennent plus visqueuses, on peut observer la formation d'un véritable bouchon muqueux par du mucus concret, qui réalisera l'obstruction complète de la bronche.

De ces compressions bronchiques observées cliniquement et de leurs conséquences sur la vidange bronchique, on peut rapprocher les *essais expérimentaux* d'obstruction des bronches. On connaît les travaux de Kourilsky et Anglade, qui ont obtenu après obstruction ou ligature des grosses bronches une condensation radiologique du territoire pulmonaire correspondant, avec retraction et grosse vaso-dilatation du territoire intéressé.

Bezza a pratiqué aussi sur un groupe de lapins une ligature d'une des grosses bronches et a sacrifié les animaux entre une heure et 70 jours après cette intervention. Il a constaté également une vaso-dilatation très importante des capillaires sous-muqueux, qui apparaît dès la première heure ; dès ce moment il note déjà une augmentation du nombre des cellules caliciformes. Trois jours après, la majeure partie des cellules épithéliales est transformée en cellules à mucus et il y a une quantité énorme de mucus dans la lumière bronchique.

Dix jours après, le nombre des cellules caliciformes diminue, mais il dépasse encore la normale, enfin, deux mois après, le nombre des cellules muqueuses est normal, alors que la ligature est toujours maintenue. Il est assez probable que l'on pourrait constater des phénomènes semblables chez l'homme, l'obturation bronchique déclenchant des réactions d'hypersécrétion qui aboutissent à l'engorgement bronchique ; puis atténuation de ces phé-

nomènes à moins que ne surviennent à ce moment une infection en amont, comme nous aurons l'occasion de l'étudier.

Nous venons de passer en revue les troubles fondamentaux de la sécrétion broncho-trachéale, nous avons vu qu'ils pouvaient porter soit sur la sécrétion proprement dite : modifications quantitatives ou qualitatives de cette sécrétion ; ou bien qu'ils pouvaient intéresser les divers processus qui prennent part à l'excrétion du mucus broncho-trachéal ; destruction des cils vibratiles, troubles de leur fonctionnement, modification de la dynamique ou de la topographie bronchique, obstacle mécanique siégeant sur les bronches.

Tous ces phénomènes pathologiques concourent à engendrer un même résultat : la *stase des sécrétions bronchiques*. La notion de stase bronchique n'a encore été pratiquement pas étudiée ; les travaux, qui se sont intéressés à la physiologie et à la pathologie bronchique, ont presque tous négligé cet aspect de la question, ils ont surtout considéré les bronches comme des organes de ventilation, vecteurs de l'air respiratoire. Or, les bronches ne sont pas uniquement des tuyaux aériens. La bronche, organe vivant, est capable de multiples réactions, au premier rang desquelles se situe la fonction de sécrétion muqueuse, capable de modifications importantes et rapides, qui peuvent altérer le fonctionnement pulmonaire. La stase bronchique résume presque la totalité des troubles de la sécrétion bronchique. C'est pourquoi si la notion de stase bronchique est une notion nouvelle, elle nous apparaît comme une notion féconde, car elle permet de comprendre et d'interpréter nombre de processus pathologiques pulmonaires, par les conséquences qu'elle peut entraîner.

LA STASE BRONCHIQUE

Elle résulte de l'accumulation du mucus dans la lumière bronchique, que celui-ci soit produit en trop grande quantité, et que sa surabondance dépasse les capacités de vidange bronchique ; ou bien que, produit en quantité normale, les mécanismes chargés de son évacuation ne puissent plus l'assurer assez rapidement.

Quelqu'en soit la cause, les sécrétions bronchiques, continuant à se produire en amont, vont peu à peu emplir la lumière bronchique. Elles se déposent souvent en couches concentriques sur les parois, cependant que la lumière centrale de plus en plus réduite laisse passage à un courant d'air de plus en plus minime. Le mucus, soumis en surface à un déplacement aérien rapide et

continu, s'évapore assez vite, se densifie, se concrétise. C'est probablement par un processus de ce genre que l'on peut expliquer la formation des *bouchons purement muqueux*, qui obstruent totalement la lumière bronchique.

Le mucus sécrété en amont s'accumule alors de plus en plus derrière ce bouchon muqueux. Celui-ci n'est d'ailleurs pas indispensable pour la production de la stase bronchique. Si le mucus est évacué moins vite qu'il n'est produit dans le territoire correspondant, il y aura aussi engorgement et stase en amont.

La stase bronchique peut siéger sur n'importe quelle bronche. Elle peut débuter dans une grosse bronche et de proche en proche gagner toutes les petites bronches qui en dépendent. Elle peut aussi prendre naissance dans une bronche plus petite et intéresser un territoire plus réduit.

L'*obstruction bronchiolaire* par stase bronchique est certainement plus fréquente que l'obstruction des gros troncs. Elle a été invoquée à l'origine de plusieurs affections respiratoires assez diverses. Fleischner a décrit des « *pneumonies atélectasiques* » qui seraient secondaires à l'obstruction des bronchioles par l'hypersécrétion muqueuse ; nous verrons, en discutant du rôle des sécrétions broncho-trachéales dans la pathologie pulmonaire, que Coryllos et Birnbaum admettent qu'à la base de toute pneumonie, il y a une bronchite pneumococcique, qui, par ses réactions inflammatoires et hypersécrétantes détermine la condensation du parenchyme correspondant. Westermark distingue lui aussi des pneumonies atelectasiques et des injections lipiodolées poussées dans les bronches du cadavre lui ont montré que, dans ces cas, il y avait souvent obstruction sur les petites bronches.

L'obstruction bronchiolaire par des sécrétions bronchiques a été retrouvée également dans certains cas de *dilatation des bronches*. Cette obstruction détermine un état de collapsus rétractile en amont ; c'est ce que les auteurs allemands ont appelé « *polystenotische Atelektasie* ». Les constatations bronchoscopiques sont venues confirmer leurs vues : en effet, on a pu voir dans une bronche largement dilatée, béante, s'ouvrir plusieurs orifices assez petits, qui laissaient sourdre une sécrétion visqueuse, quelquefois moulée et filiforme, qui vient s'étaler dans la bronche ectasiée. Cette obstruction des collatérales de la bronche dilatée explique l'état de collapsus du parenchyme tributaire. Nous reviendrons sur ces faits en envisageant plus loin le problème de la sécrétion bronchique dans les bronchectasies.

Mais il nous semble que la stase muqueuse dans les bronchioles, que cette obstruction bronchiolaire par des sécrétions est probablement plus fréquente, qu'on ne l'admet généralement.

Nous avons étudié sous la direction de notre maître, J. Lenègre, certains *états dyspnéiques pulmonaires*, d'origine diverse, caractérisés surtout par un trait commun, un emphysème certain du parenchyme pulmonaire. Si les uns relèvent du poumon dit cardiaque, d'autres ne reconnaissent certainement pas cette étiologie. Chez ces « emphysémateux », le tableau clinique est superposable : dyspnée, expectoration muco-purulente évoluant depuis de longues années ; l'examen clinique montre que le thorax est peu mobile, bloqué en inspiration, l'expiration est toujours pénible. La sonorité à la percussion est habituelle et surtout le murmure vésiculaire est presque toujours aboli ou très diminué. Ces malades ne respirent plus, leurs poumons semblent gonflés.

L'exploration lipiodolée nous a toujours donné des résultats à peu près comparables : les bronches et surtout les plus petites bronches ne s'injectent pas. Cette amputation bronchique au lipiodol est particulièrement nette pour les bronches du lobe inférieur, les plus déclives, alors que normalement ce sont les premières à se remplir du lipiodol.

Assurément, cette absence de remplissage des petites bronches par le lipiodol ne signifie pas à coup sûr, qu'elles soient obstruées par des sécrétions. Ce phénomène peut dépendre d'un spasme ou d'un œdème de la paroi. L'existence d'une expectoration muco-purulente, assez abondante dans ces cas, nous incline à penser toutefois que, surtout dans les bronches déclives, il existe une stase muqueuse, qui permet d'expliquer nos constatations radiologiques. Nous reprendrons ces discussions en envisageant les conséquences sur le parenchyme pulmonaire de ces stases bronchiques.

On comprend donc à la lumière de ces quelques faits l'importance de ces phénomènes de stase muqueuse et la nécessité qu'il y a à les mieux étudier dans le cadre de la pathologie respiratoire.

Il est d'ailleurs des cas où le stade d'obstruction bronchique, puis bronchiolaire par le mucus se trouve dépassé. En effet celui-ci *peut gagner les alvéoles pulmonaires*, tant le reflux est important dans certains cas. Riopelle a publié un cas mortel d'asthme dans lequel toutes les bronches, les bronchioles étaient encombrées de mucus, concrété de place en place en véritables bouchons muqueux. Mais aussi les alvéoles pulmonaires dilatées, aux parois amincies, ne contenant aucune trace d'œdème, étaient injectées de mucus bien reconnaissable à ses propriétés tinctoriales. L'auteur écrit que ce mucus « est transporté par inhalation car il n'existe à ce niveau aucun élément glandulaire susceptible de l'élaborer... On peut en suivre toutes les étapes. Souvent la co-

lonne fluide apparaît terminée par un ménisque concave, tendu à l'orifice de la bronchiole, ou accroché aux bourrelets alvéolaires. Seules des inspirations particulièrement profondes parviennent à triompher de la tension superficielle de ce ménisque. Des bulles d'air s'échappent par les bronchioles, tandis que des masses équivalentes de mucus s'y substituent et finissent par combler la cavité aérienne ». Voici la description détaillée de ce phénomène de reflux alvéolaire.

Nous-même, dans le service de notre maître P. Ameuille, avons constaté l'existence d'un tel reflux muqueux dans les alvéoles, avec une intensité moindre il est vrai, dans un cas de cancer de la bronche souche gauche, ayant obstrué complètement cette dernière et créé en amont une rétention massive de mucus dans tout l'arbre bronchique du poumon gauche.

Ces cas représentent assurément un maximum pathologique et il est bien vrai que l'étude des pièces anatomiques ne montre le plus souvent qu'une stase bronchique et bronchiolaire. Celle-ci cependant, si elle n'atteint pas les alvéoles pulmonaires, n'est pas sans déclencher certaines réactions à leur niveau. Nous verrons bientôt de quel ordre elles peuvent être.

Il est intéressant de rapprocher de ces cas de reflux muqueux dans les alvéoles, la possibilité de *production de mucus in situ*, dans l'alvéole elle-même. Tout récemment (1946), P. Ameuille, P. Pruvost, J.-M. Lemoine, Depierre et O. Schweisguth ont rapporté un cas semblable d'*épithéliomatose pulmonaire :* dans certaines conditions, la muqueuse bronchique prolifère vers les canaux alvéolaires qu'elle envahit, puis jusqu'aux alvéoles ; bientôt elle tapisse entièrement le revêtement alvéolaire.

Evidemment les cellules muqueuses de l'épithélium sécrètent leur mucus, et celui-ci se répand dans l'alvéole, qu'il emplit en totalité de sa masse épaisse et visqueuse. La fonction d'hématose se trouve de plus en plus réduite ; le malade est en proie à une dyspnée de plus en plus vive. Il meurt complètement asphyxique, toutes ses alvéoles pulmonaires noyées par le mucus et comme murées par l'épithélium bronchique, qui s'est développé anarchiquement.

STASE BRONCHIQUE ET INFECTION

Une fois la rétention de mucus installée, elle peut rester dans cet état un certain temps, si les causes qui lui ont donné naissance persistent. Mais bien souvent, elle va déclencher *infection,* puis

suppuration dans le territoire pulmonaire et bronchique correspondant.

La *fréquence* de ces suppurations secondaires à des rétentions de mucus bronchique est remarquable. Nous n'en voulons pour exemple que celui du cancer bronchique. Le développement des bourgeons végétants qui obstruent la lumière bronchique peu à peu, déclenche un ralentissement, puis une stase de la sécrétion muqueuse. On sait maintenant la fréquence des lésions suppurées en amont des cancers bronchiques. C'est une règle désormais classique que, chez tout malade atteint d'un abcès du poumon, ayant dépassé la cinquantaine, il est indispensable de rechercher le cancer bronchique, que l'exploration bronchoscopique révèle dans un grand nombre de cas.

Weinberg (1936) a *démontré expérimentalement la réalité de ces suppurations* secondaires aux stases bronchiques. Il a réalisé une obstruction bronchique avec une asepsie rigoureuse et les seuls micro-organismes présents dans la bronche étaient ceux de la flore bronchique, c'est-à-dire ceux qui étaient apportés par la ventilation pulmonaire normale. Il a observé que peu à peu la tension intra-bronchique augmente, sous l'effet de l'accroissement des sécrétions et que celles-ci ont tendance à refluer vers les petites bronches et à gagner les alvéoles pulmonaires.

Il s'en suit un collapsus rétractile du parenchyme correspondant et bientôt apparaît l'infection, puis la suppuration, sans qu'aucun autre matériel microbien n'ait été apporté dans le poumon, que celui qui s'est développé dans les sécrétions stagnantes, et a reflué avec elles jusqu'aux alvéoles.

Fleischner (1940) a même montré qu'un simple retard dans la progression du mucus suffit à produire la suppuration.

On a invoqué de nombreuses causes pour expliquer la production de ces phénomènes de suppuration : Weinberg pense que le mucus stagnant est un milieu très fertile pour le développement microbien, mais il ne donne guère de raisons d'une telle modification. Evidemment, le mucus possède une propriété bactéricide, ou mieux bactériostatique comme nous l'avons envisagé, mais c'est reculer le problème que d'assurer que c'est la perte de cette propriété qui permet l'infection et la suppuration.

Peut-être existe-t-il une modification de la diapédèse leucocytaire, qui, on le sait, est un des constituants normaux de la sécrétion bronchique. C'est une hypothèse valable, mais non démontrée.

Il paraît très probable que la suppuration secondaire aux stases bronchiques soit tout simplement due à la *suppression de la vidange des bronches obstruées*. En effet, si les germes norma-

lement saprophytes de l'arbre aérien sont inoffensifs, c'est probablement parce qu'ils sont bloqués par les sécrétions muqueuses épaisses et que, dans cet état, ils sont continuellement expulsés au dehors par le mouvement ciliaire. Que celui-ci perde son efficacité et les germes, n'étant plus expulsés, auront la facilité de se développer sur place et d'engendrer la suppuration.

Il est possible d'ailleurs que l'origine des germes normalement présents dans les bronches soit double : ils peuvent évidemment venir de l'extérieur, apportés par l'air inspiratoire ; ils peuvent également venir du sang lui-même ; la sécrétion bronchique et la transsudation alvéolaire ne peuvent-elles pas représenter un mode d'élimination probable, une porte de sortie pour certains germes, qui normalement sont éliminés sans conséquence, mais aussi qui sont capables de déclencher la suppuration, si leur élimination n'est plus assurée ?

Il est intéressant de remarquer que la *nature de la suppuration* ou de *l'infection* pulmonaire est très variable ; on a ainsi des lésions qui vont de la simple pneumopathie inflammatoire, correspondant à une alvéolite fibrineuse, ou œdemateuse avec réaction cellulaire, jusqu'à la pneumopathie suppurée et même l'abcès gangréneux du poumon. Ces variations sont-elles dues à une variété de germes ? C'est assez probable.

On voit donc que la stase muqueuse, qui entraîne une obstruction bronchique et surtout bronchiolaire, est capable à elle seule de déclencher une suppuration en amont. En tout cas, elle réalise une suppression fonctionnelle du territoire correspondant. On comprend donc toute l'importance de cette notion de stase bronchique, dont les conséquences sont multiples. Il nous reste maintenant à envisager le retentissement qu'elle provoque sur le parenchyme pulmonaire.

CONSÉQUENCES PARENCHYMATEUSES

Que la stase muqueuse arrive à refluer jusque dans les alvéoles pulmonaires, ou qu'elle se cantonne à un étage supérieur de l'arbre bronchique, elle va entraîner des réactions alvéolaires diverses. Celles-ci peuvent être d'abord de *nature inflammatoire.*

On sait que les cavités alvéolaires sont tapissées normalement d'un fluide séreux, qui se dispose en un film extrêmement mince, beaucoup plus mince que celui, qui tapisse les bronches. Policard écrit à son sujet : « Il faut bien se figurer qu'il existe au niveau de la paroi alvéolaire une mince couche de liquide, qui

baigne les cellules de revêtement; ce n'est pas parce que ce liquide est invisible sur les coupes histologiques que nous devons l'ignorer ». Cette mince couche liquidienne se raccorde avec la couche de mucus qui tapisse les bronches ; nous avons déjà vu que si les bronches terminales respiratoires sont dépourvues de cellules caliciformes, Clara a décrit des cellules intermédiaires capables de sécrétion, dans ces segments bronchiques. On peut donc concevoir que l'ensemble des surfaces broncho-alvéolaires est tapissé d'un film liquidien sans solution de continuité.

La très faible transsudation alvéolaire est donc entraînée en somme par capillarité exercée par les sécrétions situées en aval et qui progressent grâce au mouvement vibratile. Si cette évacuation bronchique est supprimée, elle bloque en même temps celle de la transsudation alvéolaire. Il en résultera des *réactions diverses* de l'alvéole : œdémateuse, fibrineuse, hémorragique, purulente. Ces différents états peuvent d'ailleurs s'associer à l'hypersécrétion en proportions variables. C'est ce qu'ont remarqué P. Ameuille et P. Tulou dans deux obstructions bronchiques mortelles par moules muqueux solidifiés.

Dans un premier cas, ces auteurs ont observé chez une malade très dyspnéique, porteuse d'un épanchement pleural droit, un infarcissement cortical du poumon droit, avec hépatisation sous-jacente ; tout le système bronchique droit, depuis la bifurcation trachéale jusqu'aux extrêmes terminaisons bronchiques accessibles, était obstrué par un « moule brunâtre, cohérent, de la consistance du macaroni peu cuit, adhérent faiblement à la surface bronchique ».

Leur seconde observation intéresse un homme atteint d'une tuberculose discrète biapicale, qui meurt rapidement à la suite d'une condensation étendue de la base gauche, alors que toux et expectoration se sont accrues notablement. L'autopsie montre une volumineuse infiltration caséeuse du lobe inférieur gauche et de petites ulcérations biapicales. Tout le système bronchique droit était obstrué par un moule muqueux concret, qui refluait dans la bronche souche gauche sur une longueur de 15 millimètres.

L'examen histologique a permis aux auteurs de bien voir que les réactions alvéolaires étaient différentes selon l'endroit : œdémateuse, fibrineuse, hémorragique. Quant au bouchon muqueux, on distingue « qu'il est formé de fibrine seulement dans les régions où les alvéoles sont remplies d'un exsudat fibrineux. Mais entre lui et la paroi bronchique, il y a du mucus bien spécifiquement colorable. Dans les régions où l'exsudat alvéolaire est fait de grains protidiques amorphes (probablement œdème pulmo-

naire) les moules bronchiques se montrent formés d'un mélange de cet exsudat et de mucus. Dans les régions hémorragiques, le produit de l'hémorragie et du mucus se mélange également ».

Cette observation histologique nous permet de saisir la formation des bouchons muqueux : constitués au centre des produits d'exsudation alvéolaire, variables avec la réaction parenchymateuse, ils sont formés d'un apport progressif et concentrique des sécrétions muqueuses à la périphérie. Nous retrouverons cet aspect en étudiant la sécrétion muqueuse de certains cas mortels d'asthme, dans lesquels les bouchons muqueux qui obstruent les bronches ont souvent cet aspect concentrique, imbriqué (spirales de CURSHMANN).

P. MAURIAC a rapporté une observation assez analogue, dans laquelle l'examen anatomique lui a montré que bronches primitives et secondaires étaient « obstruées sur toute leur étendue par une matière gluante, albumineuse, ayant l'aspect de la gelée de groseille ». Le parenchyme pulmonaire en amont, outre de la sclérose cicatricielle, était le siège d'emphysème, avec œdème alvéolaire. Enfin il existait des zones d'atélectasie, modification paranchymateuse, dont nous allons discuter maintenant l'éventualité.

CONDENSATIONS RÉTRACTILES

C'est à dessein que nous employons cette dénomination. Elle correspond à l'aspect radiologique, désigné souvent du terme impropre d'atélectasie. Notre maître, P. AMEUILLE, a été le premier à s'élever contre cet abus ; il est impossible de déduire d'une image radiologique à un état anatomique. Notre courte étude d'ailleurs tendra à montrer que ces distinctions n'ont rien d'académique, mais qu'elles correspondent bien à la réalité des faits observés : le substratum anatomique de la condensation rétractile est quelquefois tout sauf de l'atélectasie, et s'il peut y correspondre ce n'est jamais d'une façon absolue ; la condensation rétractile ne se superpose qu'à quelques plages d'atélectasie, jamais à une atélectasie massive.

L'atélectasie véritable est caractérisée *histologiquement* par l'affaissement des cavités alvéolaires et le revêtement de ces cavités par un épithélium cubique : c'est l'aspect du poumon fœtal, qui n'a pas encore respiré. Le terme de condensation pulmonaire rétractile, s'appliquant à un aspect radiologique, a donc l'avantage de demeurer dans les limites descriptives, sans préjuger de la nature anatomique de cet aspect. Alors que celui d'atélectasie

appliquée au même aspect radiologique a un double défaut : il est impropre, puisque l'atélectasie comporte une définition histologique ; il ignore des états alvéolaires tout à fait différents de l'atélectasie, sous prétexte que celle-ci peut coexister avec eux : c'est définir l'ensemble par un seul de ses éléments, et souvent le moindre.

En fait les modifications parenchymateuses secondaires à la stase muqueuse sont beaucoup plus complexes ; si l'image radiologique qu'elle détermine, image de condensation, souvent rétractile, est assez semblable à elle-même, les lésions anatomiques qui en forment le substratum, sont très diverses.

Macroscopiquement le parenchyme est condensé et ferme, sans aération, il plonge dans l'eau. L'étude microscopique seule révèle le détail alvéolaire. Il existe le plus souvent un certain état de *collapsus alvéolaire*. Celui-ci peut être assez accentué et les parois alvéolaires arrivent au contact l'une de l'autre ; d'autres fois, il est moins poussé et la lumière de l'alvéole, quoiqu'aplatie, est encore nettement visible. Il est intéressant de constater que pour un même territoire, dépendant d'une bronche obstruée par le mucus, les alvéoles peuvent être à des stades de collapsus plus ou moins marqué.

Au collapsus alvéolaire, s'associent souvent des lésions d'*inflammation parenchymateuse*. Celle-ci se traduit dans certains cas par une exsudation œdémateuse dans l'alvéole, ou bien par un exsudat fibrineux en réseaux ; d'autres fois l'alvéolite est plus manifeste : desquamation des cellules de revêtement, abondance plus ou moins grande de leucocytes polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes. Les parois alvéolaires peuvent être intéressées elles aussi ; elles se gonflent, sont parcourues de capillaires élargis, bourrés de globules rouges.

Mais une même densité macroscopique du parenchyme ne correspond pas toujours à un état identique de collapsus alvéolaire. Cette condensation peut être due seulement à la réaction alvéolaire, en l'absence de tout collapsus. On retrouve alors tous les aspects décrits d'*alvéolite :* œdèmateuse, fibrineuse, hémorragique, infiltration lympho-plasmocytaire ; toutes ces modifications ayant lieu dans des alvéoles non affaissées.

Dans certains cas, surtout dans les stases muqueuses anciennes, on constate de la *sclérose*, sous forme de bandes découpant le parenchyme en îlots, plus rarement en plages homogènes. Au voisinage de cette sclérose, on trouve encore un aspect bien spécial : effacement des cavités alvéolaires, métaplasie cubique de l'épithélium alvéolaire, dilatation des capillaires alvéolaires : ce sont les caractères histologiques de l'*atélectasie*. Mais cette até-

lectasie n'est qu'une réaction alvéolaire locale, assez banale, sans caractère spécifique bien net, et *dans aucun cas il n'existe d'atélectasie massive*. correspondant à l'ensemble du territoire condensé et privé d'aération, du fait de la stase muqueuse.

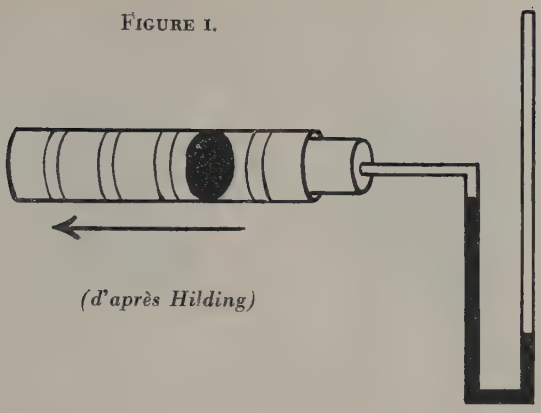
Enfin, nous verrons plus loin qu'à ces différents états anatomiques peut s'associer de l'*emphysème*, soit atrophique et diffus, soit bulleux. Ainsi l'aspect radiologique de condensation rétractile, observé fréquemment dans les obstructions bronchiques de quelque nature qu'elles soient, et en particulier dans les stases muqueuses, correspond à un *état anatomique complexe :* collapsus alvéolaire, alvéolite œdémateuse, fibrineuse, hémorragique, desquamation des cellules de revêtement, infiltration leucocytaire, sclérose, atélectasie, s'y associant en des proportions variables. Il est donc tout à fait illogique de comprendre de tels aspects sous la dénomination d'atélectasie, puisqu'ils englobent bien d'autres lésions que celle-ci.

La condensation rétractile est donc secondaire à l'obstruction bronchique par les secréctions, comme elle est secondaire à l'obturation bronchique par n'importe quel processus tumoral ou compressif. D'ailleurs il n'y a pas toujours une correspondance absolue entre le territoire obstrué et l'étendue de parenchyme densifié. On peut constater par exemple, qu'une condensation lobaire correspond, lors de l'examen bronchoscopique, à une obstruction d'une bronche souche par un bouchon muqueux.

On admet que la condensation rétractile est due à une *résorption de l'air alvéolaire et bronchique par le sang circulant*, rendue possible du fait de l'imperméabilité bronchique. Lichteim a montré que cette résorption ne se produit pas si au lieu d'obstruer la bronche, on la lie : la vascularisation est en même temps supprimée et l'air n'est plus résorbé. Cette vitesse de résorption dépend de la pression du gaz et de sa nature : l'oxygène disparaît plus rapidement que l'air. Telles sont les données classiquement admises. Nous allons voir qu'elles sont sujettes à révision.

Même si l'on admet que l'apneumatose est le phénomène essentiel il y a probablement d'autres causes à la disparition de l'air dans le territoire obstrué, que la résorption par la circulation sanguine. A.-C. Hilding a récemment (1944) communiqué un travail expérimental extrêmement intéressant sur ce problème. Il isole une section de trachée de poule et y introduit une masse de mucus dans l'extrémité inférieure, suffisante pour l'obstruer. Le mucus est amené progressivement vers l'autre extrémité par le mouvement ciliaire. Un bouchon est adapté sur l'extrémité inférieure et celle-ci est reliée à un manomètre à eau.

Figure 1.



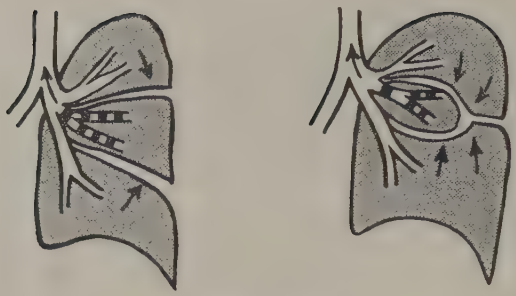
(d'après Hilding)

Au bout de 18 minutes d'expérience, la pression négative développée par le mouvement ciliaire véhiculant le bouchon muqueux est de 34 mm. d'eau. Le bouchon de mucus a agi comme un piston qui s'est trouvé immobilisé, quand la force des cils vibratiles qui le déplacent, a été équilibrée par la pression négative développée.

Hilding pense qu'un processus analogue peut se passer dans les bronches. Qu'il se produise une hypersécrétion de mucus visqueux en un point quelconque de l'arbre bronchique, il aura tendance à former rapidement des bouchons et des diaphragmes obstruant la lumière bronchique. En effet le diamètre des bronches est variable avec la respiration, il augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration ; son calibre peut ainsi varier d'un tiers environ. Que ce calibre bronchique, et particulièrement des petites bronches, se trouve encore réduit, du fait de l'œdème, du gonflement qui accompagne l'hypersécrétion, on comprend que les faces opposées de la bronche pourront momentanément entrer en contact : la couche abondante de mucus dont elles sont alors recouvertes aura tout naturellement tendance à coller l'une à l'autre, puis à s'étirer, d'où la formation de diaphragmes, de bouchons.

Ces diaphragmes suivent le mouvement ascensionnel des cils vibratiles et avancent dans la bronche en causant une réduction de pression en amont. Ce processus se répète un grand nombre de fois. Chaque piston de mucus emporte un certain volume d'air, par le même principe que celui des pompes à vide à mercure. Il atteint un point où son augmentation de diamètre, la dépression en amont déterminent sa rupture. Le mucus continue alors sa progression, le long de la paroi bronchique, comme normalement.

Figure II.



(d'après Hilding)

Le mouvement ciliaire peut ainsi par l'intermédiaire des bouchons muqueux épuiser peu à peu l'air contenu en amont, jusqu'au moment où la dépression atmosphérique dans le territoire intéressé équilibrera la force des mouvements ciliés. Selon Davies, cette force peut équilibrer des dépressions de l'ordre de 60 centimètres d'eau.

Sans doute l'absorption par le courant sanguin intervient en partie, mais il semble, d'après les constatations de Hilding que l'action du « piston cylindre » de mucus est importante. Cet aperçu nouveau et original, basé sur l'expérimentation, permet probablement de mieux comprendre les condensations rétractiles qui se produisent dans certains états d'hypersécrétion, tels que le collapsus aigu post-opératoire.

Mais il semble cependant que la condensation pulmonaire rétractile corresponde à autre chose qu'à une simple disparition de l'air ; les constatations histologiques nous montrent que c'est plus qu'un simple collapsus alvéolaire. D'ailleurs c'est un fait actuellement bien démontré que le seul collapsus est incapable de déterminer l'opacité radiologique homogène, qu'on y constate. Il faut dissocier l'élément condensation, de l'élément rétraction.

Dès 1924, Léopold attire l'attention sur l'importance des phénomènes exsudatifs, qu'il désigne sous le nom de « poumon noyé » (drowned lung). Plus récemment, Fleischner est revenu sur « l'engouement atélectasique ». Nous avons vu d'ailleurs l'étendue des réactions alvéolaires œdèmateuses, fibrineuses, hémorragiques. C'est pourquoi on admet actuellement que cette opacité doit correspondre à quelque chose de plus qu'au collapsus : qu'on l'appelle poumon noyé, engouement atélectasique, alvéolite, on entend par là la participation inflammatoire réactionnelle du parenchyme pulmonaire intéressé par l'obstruction.

On a expliqué ces modifications alvéolaires qui s'associent à l'apneumatose par des réflexes d'origines bronchiques, irritant le système neuro-végétatif pulmonaire ; c'est possible.

Il nous paraît qu'elles peuvent aussi relever en partie des troubles sécrétoires, qui les accompagnent. Garcia Otero et Volonterio (1933) ont déterminé des lésions irritantes de la bronche et ont observé que l'opacité du territoire correspondant apparaissait bien avant le syndrome de rétraction, donc bien avant la disparition de l'air.

Il est probable que les lésions bronchiques irritatives, qu'ils ont réalisées, ont déclenché comme c'est la règle, une hypersécrétion bronchique et un trouble dans la vidange des sécrétions venant d'amont. Il est très intéressant de noter que cette seule lésion a déterminé la condensation sans rétraction.

En effet, on peut admettre que l'obstruction par stase muqueuse bronchique interrompt toute sécrétion normale ; les territoires ventilés par cette bronche ne seront plus drainés, les sécrétions auront tendance à refouler vers les alvéoles et la fine exsudation plasmatique qui s'y produit sera obligée de rester sur place, comme nous l'avons déjà envisagé.

Il en résulte une série de troubles fonctionnels, puis anatomiques, dont nous constatons la réalité par l'étude histologique des pièces. Cette rétention des sécrétions de tout un territoire broncho-pulmonaire est plus en mesure d'expliquer les constatations anatomiques, *correspondant à l'aspect radiologique de condensation rétractile,* que le simple obstacle aérien ; celui-ci agit d'une façon plus complexe et le trouble de ventilation bronchique n'est qu'un des éléments du problème. (1)

Il semble bien que cette manière d'expliquer la production des condensations rétractiles corresponde à la pluralité des observations cliniques. Récemment (1945), P. Ameuille, J.-M. Lemoine et Berthet ont rappelé devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris certains « paradoxes de l'atélectasie pulmonaire ». Ils ont remarqué que des lésions au premier abord aussi dissemblables que la sténose bronchique et que la dilatation des bronches, pouvaient entraîner la production d'un aspect pulmonaire semblable : la condensation rétractile. Les auteurs pensent que c'est

(1) On peut penser que la rétraction dépend surtout du trouble de ventilation, alors que la condensation est liée en grande partie aux phénomènes exsudatifs alvéolaires. — De même que l'on observe des condensations d'installation rapide, *sans rétraction,* en dehors de tout syndrome pneumonique, de même nous avons observé des *rétractions isolées* d'installation rapide, *sans condensation,* en rapport avec une tumeur bronchique.

à la stase des sécrétions bronchiques qu'il faut faire appel pour comprendre ces apparents paradoxes. En effet, dans chacune des lésions précitées il existe un trouble de l'excrétion du mucus qui stagne, oblitère les bronches et peut même refluer vers les alvéoles. Ce reflux et cette stase entraînent des réactions souvent intenses de ces alvéoles : exsudations œdèmateuses, fibrineuses, hémorragiques, comme nous l'avons déjà vu. Ce dysfonctionnement de la sécrétion bronchique nous permet donc de réunir sous une seule pathogénie une même lésion, secondaire à des causes en apparence opposées.

EMPHYSÈME

Les obstructions bronchiques par stase muqueuse peuvent aussi bien être facteurs d'emphysème pulmonaire. Il peut s'agir évidemment de deux variétés, soit emphysème atrophique, plus ou moins diffus, soit emphysème dit obstructif, à grosse bulle.

L'emphysème atrophique coexiste souvent avec l'obstruction bronchique, et surtout l'obstruction bronchiolaire. Les constatations que nous avons faites avec notre maître J. Lenègre, et que nous avons déjà relatées, nous ont montré que le développement de l'emphysème parenchymateux était en relation avec une obstruction des petites bronches. Les vérifications anatomiques rendent très probable le rôle de la stase muqueuse dans ces obstructions, car nous avons très souvent retrouvé ces petites bronches obstruées par du muco-pus.

Notre collègue et ami, P. Renault, dans sa thèse sur les dilatations bronchiques (1945) note que sur 5 lobes condensés, il a constaté 3 fois un emphysème typique : cavités alvéolaires dilatées, cloisons amincies et atrophiques. Ainsi les affections qui s'accompagnent de stase des sécrétions bronchiques peuvent présenter de l'emphysème. Celui-ci est-il primitivement dû à une perte de l'élasticité pulmonaire, puis à une distension, secondaire à l'expiration incomplète, qu'entraîne la stase muqueuse bronchique ? Ou bien celle-ci suffit-elle à déterminer à elle seule la distension et l'atrophie alvéolaire ? Cette question n'est pas encore résolue.

Il est d'autres cas où l'obstruction bronchique par les sécrétions muqueuses entraîne un emphysème dit obstructif, à grosses bulles. Il en existe plusieurs observations bien étudiées.

Notre maître, M. Brulé, Hillemand, Delarue et Gaube citent le cas d'un homme de 38 ans, mort dans un syndrome dyspnéique avec expectoration peu abondante, chez lequel ils ont constaté à l'autopsie un emphysème bulleux bilatéral des plus marqués.

Les bronches du lobe inférieur droit étaient « collabées, pourvues d'une lumière virtuelle, occupée par du mucus, mais aucun des éléments de la paroi ne présente d'altération. Tout au plus les éléments de la muqueuse apparaissaient-ils en état de *nette hypersécrétion* ».

Julien Marie et Seringe décrivent l'emphysème bulleux au cours de quelques affections respiratoires et notamment au cours des affections rhino-bronchiques saisonnières, s'accompagnant de toux et de catarrhe. Ils pensent qu'il s'agit alors de « bronchite obstructive parcellaire » dont le jeu de soupape explique la formation de bulles emphysémateuses.

J. Papillon, dans sa thèse sur les obstructions bronchiques (1944), rapporte plusieurs cas d'emphysème obstructif secondaires à des obstructions bronchiques par le mucus. Il écrit en particulier : « le mécanisme pathogénique est facile à imaginer. Les sécrétions visqueuses et adhérentes qui encombraient les petites bronches ont déterminé de multiples dispositifs de soupape intra-bronchiques, qui ont provoqué un véritable soufflage des petits territoires pulmonaires tributaires des bronchioles sténosées. Le peu de consistance des sécrétions explique la labilité des images bulleuses... toutes avaient une existence éphémère ».

D'ailleurs déjà, S. Kaplan, dans sa thèse sur l'emphysème par obstruction bronchique chez l'enfant (1939), reconnaît que l'accumulation des sécrétions est une cause d'emphysème obstructif, surtout au niveau des petites bronches. Ces emphysèmes obstructifs par stase muqueuse apparaissent chez l'enfant principalement au décours d'infections pulmonaires aiguës, souvent traînantes ; ils surviennent surtout chez des enfants très jeunes, le plus souvent au-dessous de quatre ans.

Nous voyons donc que la stase muqueuse peut déclencher dans le teritoire pulmonaire correspondant des réactions multiples, complexes, qui presque toujours s'associent en proportions variables. C'est un fait remarquable de constater en effet la co-existence de lésions inflammatoires, d'alvéolites diverses, d'état de collapsus alvéolaire, de plages limitées d'atélectasie, de zones plus ou moins diffuses de sclérose et d'emphysème. Nous ne prétendons pas que l'ensemble de ces désordres anatomiques soit causé par la stase muqueuse bronchique. Mais nous pensons formellement qu'elle entre pour une bonne part dans leur déterminisme, et qu'à ce titre, la notion de stase muqueuse bronchique doit être considérée comme un trouble très important dans la pathologie respiratoire. Il nous reste maintenant à envisager l'incidence de ce trouble sur les affections de l'appareil bronchopulmonaire; ce sera l'objet de notre prochain chapitre.

CHAPITRE V

ROLE DE LA SÉCRÉTION BRONCHIQUE DANS LA PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

Le rôle de la sécrétion bronchique dans la pathologie respiratoire n'a pas été jusqu'ici envisagé avec tout l'intérêt qu'elle mérite. Depuis quelques années, nous avons appris à mieux connaître la pathologie bronchique, avec ses conséquences sur le parenchyme pulmonaire ; toutefois, les bronches ont surtout été étudiées dans leurs modifications lésionnelles, alors que leurs modifications fonctionnelles ont moins attiré l'attention. Parmi celles-ci, les troubles de la ventilation pulmonaire ont fait l'objet de nombreuses communications ; il nous semble que les troubles de la sécrétion trachéo-bronchique méritent une place très importante à côté de ces derniers, par les conséquences multiples qu'ils provoquent dans les différentes maladies respiratoires.

Quand on analyse l'incidence de la sécrétion broncho-trachéale dans la pathologie respiratoire, on s'aperçoit que dans ces différentes affections le trouble muqueux affecte des rapports variables avec la maladie et son évolution. C'est pourquoi nous nous proposons de diviser ces maladies en trois grands groupes principaux.

Dans un premier groupe, les *modifications sécrétoires broncho-trachéales constituent toute la maladie,* ou tout au moins une grande partie de celle-ci. Elles y jouent un rôle prépondérant, qui donne un caractère spécial à l'évolution ; c'est en grande partie de ces phénomènes sécrétoires que dépendent le déclenchement de l'affection, son allure clinique, ses complications. Dans ce groupe nous faisons entrer le *catarrhe bronchique,* la

crise d'*asthme*, certaines formes d'hypersécrétion bronchique, improprement maintenues jusqu'ici dans le cadre de l'*œdème aigu du poumon*, enfin le *collapsus pulmonaire aigu post-opératoire*.

Dans le second groupe nous avons rassemblé les maladies respiratoires, qui s'accompagnent de modifications des sécrétions muqueuses ; mais dans ce cas, celles-ci *constituent un phénomène contemporain de l'affection*, déclenchées par elle, mais qui peuvent survivre aux manifestations pathologiques de cette affection. Dans ce second groupe, nous avons en vue la *tuberculose pulmonaire ou bronchique*, la *dilatation des bronches*, les *abcès du poumon*, les *tumeurs bronchiques*, la *coqueluche*.

Le troisième groupe réunit les maladies respiratoires caractérisées par des *lésions anatomiques infiltrées*, à savoir la *pneumonie* et en général tous les infiltrats, la *broncho-pneumonie*. C'est à leur propos que nous étudierons ce problème controversé, encore incertain, de savoir si certains troubles sécrétoires bronchiques ne peuvent pas être à l'origine de ces modifications pathologiques du parenchyme.

CATARRHE BRONCHIQUE

Le catarrhe bronchique représente la réaction de la bronche pour ainsi dire à l'état pur ; c'est la *réaction bronchique élémentaire,* qui se produit isolément, indépendante de toute affection caractérisée broncho-pulmonaire. Nous verrons que dans chaque maladie du poumon il existe une réaction bronchique analogue ; mais dans ces cas précis, elle se présente souvent avec quelques caractéristiques, en relation avec la cause déclenchante.

C'est intentionnellement que nous employons le terme de catarrhe bronchique, de préférence à celui de bronchite, si couramment usité. En effet, si l'on cherche à donner à ce mot de bronchite, toute sa valeur étymologique, on voit qu'elle ne correspond pas à la réalité des faits: qui dit bronchite, dit inflammation de la bronche, c'est-à-dire réaction de cette bronche à une agression généralement microbienne, caractérisée par de la chaleur, de la rougeur, de la douleur et de la tuméfaction. Or nous verrons que ces différentes caractéristiques sont difficilement applicables dans leur totalité au catarrhe bronchique.

En réalité, dans l'étude du catarrhe bronchique, de la « bronchite », on a fait bon marché de beaucoup d'inconnues, qui sont très difficile à bien connaître. En effet, cette affection, bénigne dans son essence, *permet bien rarement le contrôle anatomique ;* et même si des observations heureuses peuvent la surprendre en pleine activité, il est presque impossible d'en avoir une représentation exacte sur le cadavre ; les modifications anatomiques qu'elle détermine sont essentiellement transitoires, fugaces ; l'œdème, le gonflement, la vaso-dilatation, l'hypersécrétion sont des phénomènes vitaux qui disparaissent après la mort.

La radiographie simple n'est dans ce cas d'aucune utilité ; la bronchographie lipiodolée ne renseigne que sur le calibre bronchique. Seule la *bronchoscopie* a permis d'explorer partiellement l'arbre bronchique. Ses constatations nous sont très précieuses Encore faut-il reconnaître qu'elle ne permet que l'exploration des grosses bronches et de leurs afférents immédiats ; tout le domaine des moyennes et petites bronches lui échappe. En particulier l'état des bronchioles reste inappréciable.

Et même cet examen bronchoscopique, pour être effectué dans des conditions acceptables, doit nécessairement être précédé d'une anesthésie locale soigneuse. Cette anesthésie ne modifie-t-elle pas l'état de la muqueuse, ses réflexes normaux ou pathologiqus, bref son aspect réel ? On comprend à quelles difficultés on se heurte dans l'étude du catarrhe bronchique. C'est pourquoi l'opinion de Laennec est toujours aussi fondée, qu'au moment où il écrivait : « Le catarrhe plumonaire est, sans contredit, une des maladies les plus fréquentes ; la plupart des hommes ne passent guère une année sans en être attaqués, cependant il est peut-être moins bien connu que beaucoup de maladies rares ».

Quelles sont donc les réactions bronchiques que l'on a pu constater à la faveur de quelques documents pathologiques ? Elles intéressent les divers éléments de la bronche, que nous allons envisager successivement.

Les *réactions de l'épithélium* portent sur les cellules du revêtement. Les cellules ciliées ont une tendance souvent très accentuée à se transformer en cellules caliciformes, sécrétrices d'un mucus épais. Nous avons déjà plusieurs fois insisté sur la grande facilité de cette mutation des cellules épithéliales ; c'est une réaction banale et fréquente. Florey, Carleton et Wells ont constaté l'importante augmentation du nombre des cellules caliciformes, qui constituent dans certains cas presque l'exclusivité cellulaire. Elles sécrètent un mucus abondant et visqueux, qui donne cet aspect spécial de l'expectoration correspondant à la période de « coction » des classiques. D'autres fois, la réaction cellulaire épithéliale peut prendre un type desquamatif, ou métaplasique : transformation de l'épithélium cylindrique en épithélium stratifié.

En même temps, la *diapédèse leucocytaire* normale s'accroît. L'épithélium livre passage à des leucocytes polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, dont on constate l'abondance dans les capillaires sous-jacents et le tissu sous-muqueux. Cette diapédèse va de pair avec une exsudation de liquide séreux, issu des capillaires dilatés. Les cellules diapédétiques se mélangent aux sécrétions, s'y désintègrent en leur abandonnant leurs ferments protéolytiques.

Le *tissu sous-muqueux,* de texture lâche, est gonflé d'œdème. Ce phénomène entraîne une tuméfaction de la paroi bronchique et une perte d'élasticité dans le jeu des éléments bronchiques. Cette plus grande rigidité, associée à la diminution de calibre bronchique, est un facteur important de trouble fonctionnel pulmonaire. Les capillaires de ce tissu sous-muqueux, du chorion, sont dilatés et contiennent de nombreuses cellules sanguines.

La richesse du réseau capillaire turgescent, réalisant dans certains cas, un véritable tissu érectile, est encore un puissant facteur de tuméfaction bronchique.

Le troisième élément réactionnel de la paroi bronchique est représenté par les *modifications glandulaires*. L'hypersécrétion bronchique est assurément la réaction fondamentale du catarrhe bronchique. Nous y avons déjà longuement insisté dans le chapitre précédent, ce qui nous dispensera de rappeler en détails ces principaux caractères : sécrétion très abondante, transformation des cellules glandulaires séreuses en cellules muqueuses, obstruction des canaux excréteurs distendus par les sécrétions épaisses.

L'exploration des bronches recueille l'*observation macroscopique* de ces modifications. On constate en effet que la muqueuse est rouge et qu'elle est gonflée ; son aspect est souvent lisse comme tendu, les orifices lobaires sont rétrécis. Tout ceci est la traduction de la vaso-dilatation et de l'œdème. L'application locale de solution d'adrénaline amène une disparition momentanée de ces phénomènes fluxionnaires.

Surtout la muqueuse est couverte de sécrétions abondantes souvent visqueuses, plus ou moins disposées en diaphragmes, en filaments, qui peuvent sortir en bulles nombreuses des orifices bronchiques intéressés.

Classiquement, quand on envisage le catarrhe bronchique, la « bronchite », on pense tout naturellement, et l'étymologie du terme le définit, qu'il s'agit d'une inflammation de la muqueuse bronchique ; que cette inflammation est d'origine microbienne ; qu'elle frappe d'une façon diffuse la muqueuse bronchique à la faveur d'une infection qui se répand en surface, par contiguité ; qu'elle entraîne une exsudation muco-purulente, et s'accompagne de toux, d'expectoration, de sensation confuses de chaleur et de picotements rétro-sternaux.

Cette attribution gratuite du catarrhe bronchique à l'*inflammation microbienne* est probablement sujette à caution. Les médecins de la fin du siècle dernier ont cru trop vite « dans l'enthousiasme du début de l'ère bactériologique, que la pathogénie de l'inflammation des muqueuses respiratoires allait être d'une admirable simplicité et que tout allait se réduire à la pénétration d'un germe », comme l'écrivait V. Hutinel.

Déja F. Bezançon et de Jong (1922) pensent que le terme de bronchite, consacré par l'usage, entraîne à tort l'idée d'inflammation. « Or, comme le fait remarquer Laennec, le terme de catarrhe est bien souvent plus exact, parce que les catarrhes forment la nuance qui réunit les inflammations aux congestions et aux flux purement passifs et parce que, dans certains cas de

catarrhe chronique, il est au moins fort douteux que la maladie soit réellement de la nature des inflammations ».

Notre maître, P. Ameuille, en collaboration avec J.-M. Lemoine, a étudié cette hypothèse de l'origine microbienne du catarrhe bronchique en discutant ce qu'il a intitulé le « concept de bronchite » (1939). Ces auteurs écrivent à ce sujet qu'une telle hypothèse « postule la possibilité d'une inondation soudaine de la surface muqueuse par des agents microbiens pathogènes, qui gagneraient en surface comme une marée montante et s'étendraient ainsi aux surfaces muqueuses en continuité ». Or, cette hypothèse ne cadre pas avec la réalité des faits observés, leurs variations, leur rapidité d'apparition, la persistance des troubles fonctionnels après que la « bronchite » soit cliniquement guérie.

Ces mêmes auteurs écrivent plus loin : « Du reste, une localisation aussi étroite des origines est-elle nécessaire ? Ceux qui ont créé et utilisé le mot de bronchite pensaient anatomiquement ; ils pensaient : lésion des bronches, lésions inflammatoires. Ne peut-on penser surtout physiologiquement ? Penser réflexe tussigène, et réflexe sécrétoire des muqueuses ».

Policard et Galy, dans leur récente monographie sur les bronches (1945), défendent aussi une conception analogue. Parlant du catarrhe bronchique, ils pensent que ces « phénomènes peuvent être déclenchés en dehors de toute infection, en particulier par des irritations mécaniques ou nerveuses, locales ou à distance. Il s'agit d'un cas particulier du problème plus général des inflammations aseptiques ».

Ainsi de plus en plus, on tend à reconnaître au catarrhe bronchique une autre cause que l'agression microbienne, qu'on lui avait attribué sans aucune preuve valable. Il est infiniment probable que ce catarrhe bronchique est la *conséquence de réflexes sécréteurs, tussigènes, vaso-moteurs.* Ces réflexes qui à l'état normal, sont proportionnés au fonctionnement bronchopulmonaire, acquèrent dans certaines conditions une ampleur inhabituelle : multiplication des stimuli, qui acquèrent une efficacité qu'ils ne possédaient pas physiologiquement ; amplification de leurs réponses, qui dépassent le rôle qu'ils jouent à l'état normal.

Il est très vraisemblable d'ailleurs que ces stimuli, s'ils gagnent en étendue sur la muqueuse bronchique, acquèrent aussi des propriétés nouvelles : en effet, l'*excitation, hier inefficace, déclenche maintenant une réponse pathologique ;* il faut préciser la nature du stimulus adéquat, comme l'écrivent P. Ameuille et J.-M. Lemoine, capable d'entraîner le catarrhe bronchique.

Or, la nature de ce stimulus peut être très variable, ce peut

être une *irritation mécanique* locale, l'action de *vapeurs chimiques,* des modifications *physiques,* température de l'air inspiré, état hygrométrique, météorologique, tension électrique atmosphérique. Il est possible d'ailleurs que l'*infection* intervienne, qu'elle provoque des modifications locales, qui rendent la muqueuse plus accessible à certains stimuli. Il se peut aussi qu'elle ne joue aucun rôle. En tous cas, elle n'a certainemnt pas le rôle exclusif qu'on lui attribue classiquement.

Ces excitations déclencheraient une série de réponses, l'hypersécrétion, l'œdème, la vaso-dilatation, la toux. L'inflammation bronchique constatée ne serait plus la cause de la toux et de l'hypersécrétion, elle serait au même titre que ces dernières la *conséquence de l'excitation d'une zone réflexogène par un stimulus pathologiquement efficace.* Et même la diapédèse leucocytaire, qui provoque le caractère muco-purulent des crachats, peut être le résultat d'une excitation réflexe et ne témoigne pas forcément de la nature microbienne du phénomène ; les recherches modernes l'ont montré. De même que les travaux de Reilly ont bien prouvé que certaines modifications définitives de l'intestin, du rein étaient le fait d'excitation purement réflexe, en dehors de toute infection, il est très probable que « les mêmes processus semblent aussi se dérouler dans les parois bronchiques et conduire aux mêmes résultats » (Policard et Galy).

Cette hypothèse de la nature réflexe du catarrhe bronchique, si elle reste encore du domaine de la supposition, permet cependant de comprendre et d'expliquer plus logiquement l'ensemble des faits cliniques observés.

En effet, le *catarrhe bronchique peut passer à la chronicité* et aboutir à la « bronchite chronique » ; cette appellation clinique bien souvent ne fait que cacher une erreur de diagnostic, ou plutôt l'insuffisance d'un examen incomplet, qui, sur le vu d'un malade tousseur et cracheur s'empresse de conclure, en ignorant la tuberculose pulmonaire, le cancer bronchique, la bronchectasie. Cependant il y a des cas, où l'examen le plus consciencieux permet de penser qu'il n'existe rien d'autre que la prolongation inhabituelle d'un catarrhe bronchique.

Mais on sait que le réflexe bronchique, une fois établi, peut survivre au catarrhe initial. La persistance de zones tussigènes a été bien démontrée par P. Ameuille, Tarneaud, Kudelski, sans modifications pathologiques décelables localement. Il est certain que des zones capables de provoquer l'hypersécrétion peuvent persister également. Il n'est même pas forcé que ce soit dans les bronches. Ce peut être dans quelque autre point de la muqueuse nasale, ou pharyngée ou trachéale, puisqu'on sait

depuis François Frank, que les corrélations nerveuses et réflexes fonctionnent constamment entre ces divers territoires. Florand, François et Flurin soulignent leur importance. A ce propos, Policard et Galy écrivent : « Il s'agit d'une réaction identique d'un même dispositif histologique, mais en situation anatomique différente ».

La nature du stimulus, qui provoque le réflexe sécrétoire du catarrhe bronchique n'est pas toujours à rechercher à l'extérieur. Elle peut être d'ordre *endogène,* correspondre à une *perturbation humorale* par exemple. La crise d'asthme en est une preuve, en effet elle peut être provoquée, avec l'hypersécrétion qu'elle comporte souvent, par une modification du milieu interne, une sensibilisation à certaines protéines d'apport digestif. Mais nous avons surtout en vue ici certains faits cliniques, de connaissance déjà ancienne, qui ont donné lieu à de multiples erreurs et controverses, à savoir les *catarrhes bronchique, dits d'élimination.*

Depuis que Lasègue eut créé le terme de « bronchite albuminurique », on peut dire qu'il a servi à désigner des phénomènes très différents, d'origine opposée et qu'à ce sujet la plus grande confusion règne dans les traités classiques, où les expressions de « catarrhe pituiteux », « bronchorrhées », « bronchites albuminuriques », se mélangent avec la description de certaines variétés d'œdème pulmonaire.

Il est sûr que le catarrhe bronchique peut apparaître comme provoqué par la rétention de produits, normalement éliminés par l'émonctoire rénal. Les néphrites chroniques azotémiques ou chlorurémiques sont capables de déclencher l'hypersécrétion bronchique et cette hypersécrétion apparaît comme un mode d'élimination, accessoire certes, de l'urée ou du chlorure de sodium. Nous avons eu connaissance récemment (communication personnelle de J.-M. Lemoine) d'un malade atteint d'une néphrite, avec rétention chlorurée, dont l'expectoration était nettement salée ; à l'exploration bronchoscopique, J.-M. Lemoine aperçut une tuméfaction de la muqueuse avec hypersécrétion très importante.

F. Bezançon et de Jong, puis Jacquelin ont étudié ces faits et affirment qu'alors la sécrétion bronchique n'est qu'une *voie détournée d'élimination des chlorures.* A leur avis, le sel irriterait les glandes bronchiques, ce qui entraînerait un accroissement de la production du mucus proportionnel à la chloruration due au régime. Ces catarrhes bronchiques sont à ranger dans la catégorie des catarrhes par élimination vicariante et doivent être séparés, pensent les auteurs, des « bronchites infectieuses ». Nous

savons aujourd'hui que cette séparation n'est pas nécessaire, puisque les « bronchites infectieuses » relèvent très certainement d'une cause réflexe, dont seul le stimulus diffère de celui des catarrhes dits d'élimination.

Si les déductions cliniques en étaient restés là, la confusion regrettable qui règne dans l'ensemble des « bronchites albuminuriques », n'aurait pas eu lieu. Malheureusement on a tout mélangé. On a voulu y faire rentrer les bronchites séro-albumineuses des malades prétendus cardio-rénaux et qui, en fait, ne sont que des œdèmes subaigus du poumon chez des malades en état de décompensation cardiaque. Le catarrhe pituiteux en représente une autre variante, mais avec la différence que le taux de matières albumineuses y serait beaucoup plus faible. Confondant certaines manifestations, liées à une rétention de produits non éliminés par des reins insuffisants, avec certaines autres, secondaires à l'insuffisance cardiaque, on a obtenu un agréable fatras, dans lequel on a bien du mal à se reconnaître.

En fait, la question est simple, il faut distinguer d'une part les catarrhes bronchiques dits d'élimination (tel l'exemple que nous en rapportons) qui s'observent au cours de rétention azotée ou chlorurée ; encore faudrait-il établir si les glandes bronchiques interviennent réellement ou s'il ne s'agit que d'une transsudation à travers la paroi à partir des capillaires. D'autre part, il existe des manifestations d'hypersécrétion bronchique au cours de certaines décompensations cardiaques, particulièrement d'insuffisance ventriculaire gauche, elles sont à intégrer dans le cadre de l'œdème pulmonaire ; nous discuterons bientôt de leur nature et de leurs rapports avec ce dernier.

Faisons remarquer d'ailleurs que nombre de drogues, absorbées dans un but de thérapeutique bronchique, déclenchent elles aussi un véritable « catarrhe d'élimination » de la paroi bronchique.

La réaction catarrhale de la bronche n'est pas forcément généralisée comme on l'admet implicitement en parlant de « bronchite ». Il y a des cas, peut-être assez nombreux, où la catarrhe bronchique est *localisée à un segment de muqueuse*, alors que la muqueuse adjacente est strictement normale. C'est ce que E. Rist, P. Ameuille et J.-M. Lemoine, ont décrit sous le nom de « bronchite segmentaire » ou mieux « catarrhe bronchique segmentaire », appellation à laquelle les auteurs se sont ralliés définitivement.

Ils ont constaté que dans certains cas la toux, l'expectoration, avec petites hémoptysies dominaient ; l'endoscopie montre alors une « boursouflure œdémateuse irrégulière sténosante de la

bronche. Il s'agissait d'un œdème pâle, non injecté, avec sécrétions opalescentes, visqueuses, et même dans un cas, sécrétions très opaques, blanc jaunâtre, très cohérentes se laissant étirer en larges filaments comme du fromage de gruyère cuit ». Dans d'autres cas, il existait un « petit épisode fébrile, avec toux et expectoration, sans hémoptysie ». La bronchoscopie permet alors de voir une « muqueuse épaissie, mais un peu moins que dans la forme précédente, d'un rouge vif, et recouverte d'une sécrétion anormale, épaisse, mais moins abondante ».

Cette dernière forme, d'évolution aiguë et courte, guérit après la bronchoscopie ; elle correspondrait au catarrhe bronchique segmentaire aigu. Alors que la première est plus tenace et représenterait le catarrhe segmentaire chronique .

L'origine et la pathogénie du catarrhe bronchique segmentaire est encore assez obscure. Il s'agit évidemment d'un réflexe hypersécrétoire et œdèmateux ; mais pourquoi est-il strictement localisé à un segment précis ? Les auteurs se demandent s'il ne s'agit pas d'une « manifestation locale d'allergie à l'égard d'un allergène quelconque », hypothèse qu'ils comparent aux érythèmes anaphylactiques qui chez un même sujet, se reproduisent au même point limité des téguments.

Voici d'ailleurs rapidement résumée l'observation d'un catarrhe bronchique segmentaire assez typique :

Ro... Marius, 38 ans. En août 1944, intervention abdominale avec anesthésie générale, à la suite d'une blessure de guerre (perforation intestinale par balle). Pneumopathie aiguë post-opératoire avec crachats muco-purulents et toux, qui persistent après la sortie d'hôpital. Le malade ne s'inquiète pas de ces signes fonctionnels, qui s'accompagnent d'un bon état général, avec apyrexie. En décembre 44, en février 45, le catarrhe bronchique devient plus important, avec fièvre légère.

En avril 1945, survient une hémoptysie, de sang rouge et spumeux, qui se répète dans les jours qui suivent, à l'occasion de quintes de toux. L'examen des crachats montre l'absence de B.K., la radiographie est normale. Jusqu'en septembre 1945, alternatives multiples de catarrhes et d'hémoptysies. Jamais de B.K. dans les crachats.

En septembre 1945, il est hospitalisé au Val de Grâce, où l'on constate l'abondance des crachats, fréquemment hémorragiques, la radiographie est toujours normale. Une bronchographie lipiodolée montre qu'il n'y a aucune dilatation bronchique et que toutes les bronches s'injectent bien. La température est strictement à 37°.

Explorations bronchoscopiques (J.-M. Lemoine) : le 14 janvier 1946 : « Sur la face droite de la bronche inférieure droite surtout la muqueuse est épaissie, irrégulière, rouge, facilement hémorragique au contact, et hypersécrétante. Badigeonnage avec des tampons de coton imbibés de solution d'adrénaline au 1/1.000e ».

Le 4 février 1946 : « La muqueuse de la bronche inférieure droite est encore épaissie, mais moins ; elle est plus régulière, moins rouge et net-

tement moins hémorragique. Peu de sécrétions. Badigeonnage à l'adrénaline au 1/1.000e ».

Ainsi l'hypersécrétion, le gonflement et l'hyperémie de la muqueuse sont strictement localisés à un segment de l'arbre bronchique, alors que la muqueuse voisine est normale. Cette observation est tout à fait caractéristique : elle montre qu'un catarrhe bronchique uniquement localisé segmentaire est capable de déclencher des symptômes tels qu'expectoration abondante, hémoptysies à répétition, qui peuvent égarer le diagnostic en l'absence du contrôle bronchoscopique.

D'ailleurs, nous avons rapporté tout récemment, en collaboration avec notre maître, Maurice Lamy, M.-L. Jammet et J.-M. Lemoine, un cas de catarrhe bronchique segmentaire, survenu chez un enfant de 8 ans, ayant été à l'origine d'une condensation rétractile du lobe moyen, et dont le diagnostic fut posé grâce aux examens bronchoscopiques répétés.

Le catarrhe bronchique chronique passe pour une affection bénigne, plus une infirmité qu'une maladie, compatible avec une très longue survie, ne mettant pas les jours du malade en danger. Il y a des cas cependant, où l'on doit en appeler de ce pronostic favorable : ce sont les catarrhes dont l'*abondance* devient telle qu'elle engendre dyspnée, puis asphyxie progressive. Nous en rapportons une observation bien démonstrative :

Gat... Louis, 55 ans, se plaint d'une expectoration muco-purulente, fétide, apparue depuis cinq mois environ et dans laquelle il a remarqué par intermittence quelques filets de sang. L'émission des crachats est l'occasion de quintes de toux ; il est un peu dyspnéique. La radiographie pulmonaire est rigoureusement normale. Une bronchographie lipiodolée, faite à ce moment, après plusieurs examens de crachats sans B.K., ne montre aucune dilatation bronchique visible. Le taux de ses crachats est alors d'environ 250 cc. par jour.

Une bronchoscopie (J.-M. Lemoine) montre alors qu'il y a des sécrétions puriformes, très visqueuses qui encombrent la bronche souche gauche. La bronche souche droite est normale ; la trachée est recouverte d'un mucus très épais et adhérent, plaqué contre ses parois.

Revu un mois après, le taux de l'expectoration a un peu augmenté ; les troubles fonctionnels sont identiques. La bronchoscopie permet encore de constater l'abondance exceptionnelle des sécrétions du côté gauche. Par ailleurs, l'examen radiographique est toujours normal.

Ce malade a été revu ainsi tous les deux mois environ, et chaque fois on a pu constater une aggravation de son catarrhe bronchique. Le taux de l'expectoration a bientôt atteint 750 cc. par jour.

Il est admis dans le service de notre maître, P. Ameuille, car sa dyspnée est excessive, et de plus en plus asphyxique, il est confiné au lit ; le taux de son expectoration quotidienne muco-purulente atteint bientôt 1 *litre par jour*. Les essais thérapeutiques les plus divers sont inefficaces. La radiographie est toujours normale.

Enfin, le malade meurt, asphyxique. L'autopsie a montré que le parenchyme pulmonaire était absolument normal ; seules les bronches étaient encombrées de sécrétions visqueuses.

Le catarrhe bronchique chronique *peut donc tuer par sa seule abondance*. Pratiquement une expectoration dépassant 800 cc. ou 1 litre par jour n'est pas compatible avec une fonction respiratoire suffisante et entraîne la mort plus ou moins rapidement par asphyxie progressive. Remarquons enfin l'*unilatéralité* de ce catarrhe bronchique : sans avoir un caractère exactement segmentaire, il n'existait pourtant que d'un seul côté, puisque le côté opposé, aux diverses bronchoscopies, s'est toujours montré normal. Le caractère limité de cette hypersécrétion n'a rien diminué de sa gravité pronostique.

Le catarrhe bronchique peut entraîner des troubles très sérieux, quand les sécrétions deviennent très visqueuses et provoquent l'obstruction bronchique par des *moules de mucus concret*. L'observation suivante en est une illustration :

Elle concerne Mme Fa..., 64 ans, qui jusqu'au 8 septembre 1943 avait toujours été bien portante, et dont l'activité quotidienne n'était limitée par aucun trouble fonctionnel. Brusquement, à cette date, au retour d'une promenade, elle est prise d'une quinte de toux prolongée, avec expectoration abondante, filante ; la dyspnée est vive et s'accompagne de sifflements perçus par l'entourage de la malade. Cette crise dure une demi-heure environ.

Le lendemain, nouvel accès semblable, de même le surlendemain, à l'occasion d'un léger effort. Cette troisième crise est plus violente et persiste quelques jours. Elle s'atténue, mais la dyspnée se maintient, plus modérée. Dans les jours qui suivent, lors de quintes de toux la malade rejette des filaments visqueux et le médecin, qui les examine alors, reconnaît des moules bronchiques faits de mucus concret. L'état général empire, la fièvre oscille bientôt entre 38° et 39° et on pense à une tuberculose pulmonaire.

Mais deux radiographies sont rigoureusement négatives ; il n'y a pas de B.K. dans les crachats. C'est dans ces conditions que nous décidons de faire explorer ses bronches. La bronchoscopie (J.-M. Lemoine) faite le 8 décembre 1943 montre qu'il n'y a aucune anomalie dans les bronches droites, mais que la bronche souche gauche et les bronches afférentes sont encombrées de sécrétions fluides et abondantes ; la muqueuse en est rose et très lisse.

Dès le soir de la bronchoscopie, la température tombe à 37°7, alors qu'elle oscillait autour de 39° auparavant, et se maintient désormais autour de 37°. La toux disparaît, l'expectoration cesse ; la malade reprend rapidement du poids. Nous l'avons revue depuis ; elle est complètement transformée et ne se ressent plus du tout des troubles qui l'avaient immobilisée pendant 3 mois.

Un catarrhe bronchique, *limité aux bronches gauches*, ayant

donné lieu à la formation de plusieurs moules bronchiques expulsés lors de quintes de toux, a entraîné chez une malade jusque là bien portante des troubles fonctionnels et généraux intenses. La bronchoscopie a permis d'en préciser la topographie et les caractères. Elle a été suivie d'une guérison quasi immédiate spectaculaire.

Des observations de ce type permettent assurément de mettre en doute l'origine infectieuse du catarrhe bronchique, de la « bronchite ». On se représente très mal cette infection de surface qu'elle sous-entend, apparaissant brusquement, limitée à un territoire donné, guérissant aussi rapidement, en l'absence de tout traitement anti-infectieux. On est bien forcé d'admettre que le déclenchement réflexe des phénomènes, en dehors de toute idée d'inflammation microbienne, permet de mieux comprendre ces faits cliniques.

ASTHME

Il y a 150 ans l'asthme était considéré comme lié à l'obstruction des bronches par une humeur épaisse et visqueuse ; cet état anatomique était alors toute l'explication de la crise d'asthme et de sa dyspnée. Puis, tout l'intérêt des recherches s'est reporté sur les modifications humorales, après que Widal eut introduit en clinique la notion d'asthme colloïdoclasique. Quelle que soit l'importance de ces découvertes, on a un peu trop oublié que l'asthme avait une traduction respiratoire et qu'à côté du broncho-spasme, il existe aussi des phénomènes hypersécrétoires, pas absolument constants certes, mais qui constituent, nous le verrons, le danger réel, vital de la crise d'asthme.

Il existe évidemment des asthmes dits secs, dans lesquels les phénomènes sécrétoires sont réduits plus ou moins, ou même complètement abolis. Plus souvent la crise d'asthme, surtout quand elle approche de sa terminaison, s'accompagne d'*expectoration*. Sa description est classique : c'est le crachat perlé de Laennec. L'aspect en varie un peu avec chaque individu, mais il est toujours visqueux, tenace, très adhérent, véritablement gommeux ; il peut être coupé aux ciseaux quelquefois. La forme en est arrondie, perlée, ou bien elle est cylindrique et ramifiée, c'est alors un moule bronchique.

L'expectoration asthmatique est formée de *mucus très visqueux*, hyalin, qui contient des cristaux octaedriques, formés de phosphates organiques, découverts par Leyden ; Charcot le premier les décrit dans la rate et la moelle osseuse des leucemiques.

On trouve aussi des formations spiralées, faites de filaments enroulés en spirale, ou bien qui prennent un aspect feuilleté, en tourbillon, probablement dû à l'hypersécrétion bronchique fonctionnant par vagues successives. Ce sont les spirales de Curschmann.

Les éléments cellulaires sont nombreux dans l'expectoration des asthmatiques. Selon F. Bezançon, on peut y reconnaître : des leucocytes semblables aux polynucléaires du sang, mais dont les masses nucléaires en diffèrent ; des cellules bronchiques épithéliales desquamées muqueuses ou ciliées. Mais surtout on constate

une forte proportion de *cellules éosinophiles,* tout au moins dans les cas typiques et au début de l'évolution de l'asthme. Ces cellules éosinophiles peuvent être polynucléaires, mononucléaires, les granulations éosinophiles peuvent exister à l'état libre dans l'hypersécrétion muqueuse, après la lyse cellulaire.

F. Bezançon, dans une monographie récente (1942) a attiré l'attention sur ces deux lésions caractéristiques que l'on retrouve dans tous les examens anatomiques de sujets morts au cours de crise d'asthme : l'éosinophilie et l'hypersécrétion muqueuse. Il est intéressant d'ailleurs de noter que la *reproduction provoquée de crises* chez les asthmatiques entraîne aussi des phénomènes sécrétoires importants. M. Villaret, Pasteur-Vallery-Radot, L. Justin Besançon et Fr. Claude, ont obtenu ainsi en utilisant certains esters de la choline des crises d'asthme typiques avec hypersécrétion bronchique intense.

Mais l'hypersécrétion bronchique prend toute son importance dans certains cas heureusement rares de *crises asthmatiques mortelles.* Bien que Trousseau ait assuré que l'asthme ne soit pas mortel, il existe cependant des exceptions à cette règle. En effet, le plus souvent l'asthme constitue une infirmité, qui s'accorde avec une vie normale entre les crises, et si l'asthme tue ce n'est qu'après une longue évolution et du fait de complications qui en altèrent quelque peu le caractère primitif. Les observations avec contrôle anatomique sont donc peu nombreuses, et dans l'étude d'un tel cas rapporté en 1935 par notre maître M. Brulé, en collaboration avec P. Hillemand et J. Delarue, ces auteurs citent 33 observations connues, dont ils ne retiennent comme sûres qu'une dizaine environ.

La première observation anatomique, démonstrative est de Fraenkel (1898). Puis viennent celles d'Ellis (1908), de Marchand (1916) ; Huber et Koessler en rapportent 6 cas en 1922 ; A. Lemierre, Léon Kindberg et Levesque ont publié le premier cas typique d'asthme mortel en France (1923). Plus récemment Riopelle (1933), puis M. Brulé, Hillemand et Delarue (1935) ont étudié l'anatomie pathologique de la crise d'asthme mortelle ; leurs observations détaillées permettent de se rendre compte de la nature exacte des lésions correspondantes. A nouveau, M. Brulé, Hillemand, Delarue et Audoly publient un cas d'asthme mortel, après infiltration anesthésique du ganglion stellaire (1943). La même année deux nouveaux cas sont rapportés : l'un par Pasteur-Vallery-Radot, Mauric, P. Gauthier-Villars et Domart ; l'autre par M. Fourestier. Nous possédons actuellement une documentation suffisante pour nous permettre d'en-

visager avec certitude l'aspect anatomique de la crise d'asthme, lorsqu'elle est mortelle.

Un fait nous frappe d'emblée à la lecture de ces observations: on a absolument l'impression que les protocoles d'autopsie et que les examens histologiques sont tous copiés les uns sur les autres : *uniformité complète des aspects lésionnels.*

Les poumons extraits de la cage thoracique sont d'aspects extérieur normal. Leur coupe microscopique ne permet de déceler aucune anomalie, la tranche de section est sèche. Mais les bronches sont remplies d'une substance grisâtre, translucide, consistante et visqueuse, qui se moule sur les parois. En coupe longitudinale, ces *bronches apparaissent totalement obstruées de mucus ;* le plus souvent l'obstruction est complète ; certaines bronches sont distendues soit par le mucus, soit par des bulles d'air comprimé entre deux bouchons muqueux. En effet, le calibre des bronches est généralement augmenté ; la paroi est amincie, surtout aux dépens du chorion sous-muqueux et de la couche musculaire.

Les bouchons muqueux qui obstruent les bronches ont une structure homogène ou feuilletée, souvent ils sont centrés par un élément spiroïde. Ils sont plus ou moins infiltrés d'éléments cellulaires, surtout éosinophiles. Ces spirales de Curshmann alternent avec les cristaux de Charcot-Leyden.

Les colorations histologiques spécifiques apportent la preuve que ces bouchons sont faits essentiellement de *mucus.* Elles montrent surtout que cette hypersécrétion est la conséquence d'une *multiplication énorme du nombre des cellulès caliciformes,* qui sont gonflées, transformées en de volumineuses boules de mucus. Bientôt, la cellule toute entière tombe dans la lumière bronchique et prend part à la constitution du bouchon muqueux. La sécrétion bronchique normalement du type mérocrine empreinte accidentellement le *type holocrine* puisque c'est la cellule caliciforme toute entière qui constitue le produit de sécrétion. Toutes les assises épithéliales sous-jacentes sont gagnées, elles aussi, par une transformation muqueuse. Ainsi, c'est par « vagues successives » que les cellules caliciformes prennent part à l'hypersécrétion.

Les glandes sont tuméfiées, gonflées de mucus et la transformation des éléments séreux en éléments muqueux est complète. La paroi bronchique est donc le siège d'une *hypersécrétion muqueuse formidable* qui explique l'obstruction rapide de la lumière bronchique.

A côté de ce catarrhe monstrueux, existe une infiltration par les cellules éosinophiles de la paroi bronchique. Cette éosino-

philie locale n'existe d'ailleurs que dans la paroi bronchique.

Le parenchyme pulmonaire est en général, sain ou atteint d'altération banale : parois alvéolaires modérément hypertrophiées, emphysème discret. Riopelle, comme nous l'avons déjà signalé, rapporte qu'il a observé un *reflux du mucus* dans les bronchioles terminales et jusque dans les *alvéoles pulmonaires,* qui étaient remplies par les sécrétions bronchique. Quelquefois, le parenchyme est condensé : condensation rétractile secondaire à la stase muqueuse bronchique comme l'a signalé Fourestier, ainsi que Troisier et Nico.

On admet généralement que la crise d'asthme évolue en deux phases : une *première de bronchospasme* traduisant une incitation prédominante des nerfs broncho-moteurs ; une *deuxième catarrhale,* résultant de l'excitation des nerfs sécrétoires ; à la dyspnée expiratoire de l'asthme sec, succède une hypersécrétion bronchique. Dans certains cas, cette deuxième phase sécrétoire qui normalement marque une sédation de la dyspnée s'exagère énormément et aboutit à l'inondation mucineuse de l'arbre broncho-trachéal. La mort est alors le fait d'une véritable asphyxie par obstruction bronchique généralisée.

Il est d'ailleurs intéressant de rappeler qu'à ce stade terminal, les médications classiques de la dyspnée asthmatique sont sans effet.

Récemment, J. Dos Ghali et Couder ont observé un cas d'asthme mortel ayant cédé momentanément à la ponction lombaire. L'autopsie montra que les poumons étaient secs, et que les bronches n'étaient pas obstruées par du mucus, sauf quelques bronches de moyen calibre dans lesquelles du mucus concret bouchait la lumière. Les auteurs insistent sur l'aspect normal des bronches et sur « une vaso-dilatation intense atteignant les vaisseaux de toute taille allant même par endroits, jusqu'à l'hémorragie diffuse en nappes ». Ainsi l'asthme serait capable de tuer à sa phase dyspnéique sèche et les auteurs se demandent s'il n'existe pas des asthmes « vasculaires », connaissant l'influence de la circulation pulmonaire sur les dyspnées en général.

ŒDÈMES PULMONAIRES

L'attribution du syndrome « œdème pulmonaire », et particulièrement de l'œdème aigu du poumon à un grand nombre de causes, a entraîné la déformation de son sens primitif et on peut affirmer actuellement que nombre de manifestations pulmonaires, portées sur le compte de l'œdème pulmonaire aigu ou subaigu, ne doivent plus y rentrer. Nous essayerons d'établir que certaines d'entre elles sont bien plutôt à mettre sur le compte de l'hypersécrétion bronchique sinon totalement, tout au moins pour une importante partie.

Qu'est-ce donc d'abord que l'œdème aigu du poumon ? Une *transsudation massive et brutale de la sérosité sanguine dans les alvéoles pulmonaires* représente le substratum anatomique de l'œdème aigu du poumon. Ce fait est connu depuis Laennec. Hope, l'un des premiers, note sa grande fréquence dans l'insuffisance cardiaque, surtout l'insuffisance ventriculaire gauche (1832). En effet cet accident brusque s'observe surtout dans les affections du cœur gauche : qu'il s'agisse de maladies d'origine artérielle, aortite, coronarite, hypertension ; qu'il s'agisse de rétrécissement mitral, avec sa stase sanguine dans l'oreillette gauche. Il traduit une brusque hypertension dans la circulation pulmonaire, c'est le coup de sang dans cette petite circulation.

Quand l'œdème aigu du poumon s'accompagne d'un tel tableau clinique, il est incontestable qu'il correspond bien à une transsudation séreuse alvéolaire. Mais il est des cas beaucoup moins démonstratifs, et en dehors du critère anatomique, on doit, pour porter le diagnostic d'œdème aigu du poumon, exiger certaines garanties cliniques. Dans son précis des maladies de l'appareil respiratoire, F. Bezançon exige que se trouvent réunis deux caractères indispensables ; d'abord « la constatation aux bases d'*innombrables râles fins,* véritable marée montante, qui donne bien l'impression de submersion du poumon ». Ensuite, « la présence d'une *expectoration,* non pas seulement spumeuse, saumonée, mais en plus *abondamment albumineuse* ». Ainsi définis, « les cas d'œdème aigu sont *beaucoup plus rares* qu'on ne le dit dans les traités classiques » conclut l'auteur.

Cette dernière opinion reflète bien la réalité de l'observation clinique et le véritable œdème aigu du poumon est beaucoup moins fréquent certes, qu'on ne l'affirmait il y a quelques années. Nous montrerons même que les critères cliniques qu'exige F. Bezançon, ne sont pas irrécusables et qu'ils peuvent très bien correspondre à des faits qui ne sont pas de l'œdème aigu, ou même qu'ils peuvent manquer dans la crise la plus authentique.

En effet, F. Bezançon, en collaboration avec de Jong, avec Jacquelin, a bien séparé l'expectoration de l'œdème aigu du poumon très riche en albumine, de celle du « catarrhe pituiteux », expectoration surtout aqueuse ou hydromuqueuse, très pauvre en albumine, ne contenant pas d'élément cellulaire. Ces catarrhes pituiteux, souvent très abondants, mousseux, seraient dus à une véritable excrétion d'eau par les alvéoles pulmonaires. Ils s'observeraient surtout chez des malades porteurs outre leur cardiopathie, d'une insuffisance de leur fonction rénale.

En réalité ce problème est très complexe, car il est difficile de se rendre compte de la *réalité de cette déficience rénale* et ce n'est pas la constatation d'une simple albuminerie qui nous permet de conclure à l'existence d'une néphrite. L'appellation de cardio-rénal est le plus souvent injustifiée et le vrai cardio-rénal est peut-être encore plus rare que le véritable œdème aigu pulmonaire.

Minkowski, dans sa thèse récente (1944) sur les œdèmes pulmonaires, inspirée par J. Lenègre, a observé assez souvent que l'expectoration d'œdèmes aigus pulmonaires les plus authentiques étaient remarquablement pauvres en albumine, contrairement au dogme classique. Il considère qu'il s'agit alors d'une véritable *vomique hydrique*.

D'autre part notre maître J. Lenègre nous a enseigné que l'œdème pulmonaire ne se limite pas seulement à une transsudation alvéolaire ; il pense qu'il s'y associe constamment un *œdème pleural*, qu'il a mis en évidence par la ponction pleurale systématique, et un *œdème de la bronche*. Donc l'œdème aigu même le plus authentique pourrait également déclencher une transsudation séreuse des parois bronchiques : n'est-ce qu'une simple transsudation pariétale ou bien y a-t-il participation active des glandes ? Nous ne saurions trancher la question d'une façon absolue.

Il est certain d'ailleurs que les phénomènes sécrétoires bronchiques tiennent une place importante dans le retentissement pulmonaire des cardiopathies. Les recherches que nous avons faites sous la direction de J. Lenègre, nous ont paru confirmer l'existence fréquente d'hypersécrétion et de stase muqueuse, dans

les bronchioles surtout. Il est des exemples démonstratifs : Wajnstock rapporte le cas d'un cardiaque qui crachait des moules bronchiques lorsqu'il était en période de décompensation ; le traitement digitalique, en améliorant l'insuffisance cardiaque, faisait disparaître cette expectoration caractéristique.

Mais en dehors de l'œdème aigu du poumon, par stase du cœur gauche, on a décrit de multiples variétés cliniques qu'on lui rattache classiquement mais qui nous semblent, bien peu conformes aux critères, qu'on doit en exiger. Les *œdèmes pulmonaires dits infectieux* renferment à la vérité bien peu d'œdèmes aigus authentiques. F. Bezançon a depuis longtemps insisté sur cette confusion trop couramment admise des œdèmes pulmonaires infectieux. Il pense à juste titre qu'il existe surtout des *phénomènes bronchiques hypersécrétoires* avec catarrhe pituiteux, ou muco-purulent. Les observations d'œdèmes aigus infectieux existent sûrement (Caussade) mais elles sont très rares.

On donne comme caractéristique de l'œdème aigu du poumon l'existence d'une marée montante de râles fins, crépitants, qui semblent submerger le poumon de bas en haut. Il existe pourtant des faits pathologiques, qui viennent contredire ce principe. On les observe essentiellement chez le nourrisson.

R. Debré, Semelaigne et Cournand ont relaté, en 1926, certains cas d'*œdèmes infectieux subaigu et curable du nourrisson.* L'absence de contrôle anatomique dans cette affection essentiellement bénigne avait fait conclure aux auteurs à l'existence d'un œdème pulmonaire.

Des faits semblables ont été décrits depuis par Rohmer (1931), puis par P. Lereboullet (1933) et P. Lereboullet, Lelong, Delarue et Joseph (1938). Les thèses d'Artarit (1936), Gouzonnat (1933) leur ont été consacrées. Madame S.-M. Joseph a réuni ces faits dans sa thèse de 1939, sur l'*œdème pulmonaire infectieux épidémique du nourrisson ou broncho-alvéolite spumeuse.*

Elle en a observé 28 cas, dont 7 mortels ont comporté un examen anatomique. Dans les formes qui guérissent, la symptomatologie consiste en un coryza, avec toux coqueluchoïde, qui ramène aux lèvres du nourrisson une mousse blanchâtre, finement aérée, se reproduisant dès qu'on l'enlève. L'auscultation fait entendre une pluie de *râles fins, crépitants,* inspiratoires, plus ou moins disséminés. La guérison se produit en 5 à 6 jours.

Dans les formes mortelles, au 6e jour, la fièvre s'élève, la dyspnée avec tachycardie s'accroît et le tableau évoque alors plutôt celui d'une broncho-pneumonie banale du nourrisson. L'auteur pense qu'il s'agit d'une surinfection pneumococcique,

lors d'épidémies de salles. Dans tous ces cas, l'examen radiologique a montré des opacités non homogènes, à la partie moyenne du thorax, prédominant dans les régions hilaires. Elles sont assez transitoires.

En somme, l'existence de râles secs, fins, crépitants « imposent l'idée d'un œdème pulmonaire, l'apparition d'une mousse finement aérée sur les lèvres de l'enfant semble renforcer cette hypothèse ». Nous pourrions ajouter que les opacités hétérogènes à prédominance hilaire sont aussi très en faveur de l'œdème pulmonaire. Et cependant une série de constatations vient absolument infirmer ce diagnostic.

L'examen de la mousse aérée, rejetée par le nourrisson a montré à Madame Joseph qu'elle ne contenait que 2 gr. d'albumine par litre et que la coloration au muci-carmin démontre qu'en fait, il s'agit de *sécrétions muqueuses*, et l'auteur de conclure qu'il faut considérer cette expectoration plus comme un *produit d'hypersécrétion muqueuse* que comme un exsudat œdémateux d'origine alvéolaire.

L'examen anatomique de 7 cas n'a jamais permis de constater un poumon œdémateux et ruisselant. Il existait des lésions de broncho-pneumonie banales : foyers acineux d'alvéolite fibrino-leucocytaire, avec quelquefois un peu d'alvéolite œdémateuse, mais ne dépassant pas en importance ce que l'on observe dans les broncho-pneumonies banales.

Dans le parenchyme pulmonaire on décèle encore des parois alvéolaires élargies avec disparition de la cavité alvéolaire et métaplasie cubique de l'épithélium c'est-à-dire des zones d'atélectasie authentique. Dans d'autres points, c'est l'emphysème qui domine.

Mais surtout *et dans tous les cas*, la lumière des bronches et bronchioles *est obstruée par du mucus*, effet d'une hypersécrétion intense qui porte non seulement sur l'épithélium mucipare de la bronche, mais aussi sur les glandes bronchiques. Le calibre de la bronche est élargi et les vaisseaux de la paroi sont très dilatés.

Alors que les signes cliniques étaient bien ceux d'un *œdème pulmonaire* par transsudation alvéolaire, notamment l'existence de *râles fins, secs et crépitants*, que l'on donne comme caractéristiques d'un tel état, l'examen chimique de l'expectoration, l'examen anatomique permettent d'affirmer l'absence de tout œdème alvéolaire et l'existence au contraire d'une énorme *hypersécrétion bronchique*.

Nous avons pu observer nous-mêmes tout dernièrement un cas sem-

blable dans le service de notre maître, Maurice Lamy. Un nourrisson de 15 jours nous est amené d'urgence pour un syndrome respiratoire grave : dyspnée, cyanose intenses ; une mousse blanchâtre vient sans arrêt humecter les lèvres de l'enfant. Son prélèvement nous montre qu'il s'agit de mucus typique visqueux et filant. L'auscultation nous a fait entendre une pluie de râles fins, secs, inspiratoires, de véritables râles crépitants d'œdème aigu. La radioscopie ne permet de voir que quelques ombres floues dans les deux champs pulmonaires. L'enfant meurt rapidement dans une dyspnée impressionnante. A l'autopsie, nous constatons que le parenchyme pulmonaire était absolument sec, sans aucun œdème, mais que toutes les bronches étaient obstruées d'une sécrétion visqueuse et très adhérente, qui collait aux parois des bronches et de la trachée.

Ainsi le tableau clinique le plus typique d'œdème pulmonaire peut très bien correspondre à une hypersécrétion bronchique avec obstruction muqueuse. Comment peut-on expliquer ce fait ? Le râle crépitant correspond peut-être aussi bien à un phénomène bronchiolaire qu'alvéolaire, comme on l'admet habituellement ; rien ne permet de contredire à priori cette hypothèse. Le reflux des sécrétions muqueuses dans les plus fines bronchioles et même les alvéoles peut très bien produire des râles secs et fins, que l'on réservait jusqu'ici aux phénomènes d'origine alvéolaire.

Nous voyons d'ailleurs comment ces constatations anatomiques se rapprochent de celles que nous avons décrites pour la crise d'asthme mortelle, à l'éosinophilie près. Il nous paraît actuellement et c'est une idée défendue depuis longtemps par notre maître, P. Ameuille, que nombre de syndromes respiratoires aigus, classés indûment dans l'œdème pulmonaire, relèvent en réalité de crises d'hypersécrétion bronchique brutale.

COLLAPSUS AIGU POST-OPÉRATOIRE

Le collapsus aigu post-opératoire, improprement appelé atélectasie post-opératoire pour les raisons que nous avons déjà énumérées, a surtout été étudié et observé aux Etats-Unis. De l'ensemble des publications, on retient le rôle primordial de l'*obstruction bronchique par le mucus* dans son déterminisme.

William Pasteur l'individualise le premier dès 1890. Il l'étudie par une série de travaux qui s'échelonnent jusqu'à 1914. Il est intéressant de remarquer que W. Pasteur emploie le terme de collapsus pulmonaire massif de préférence à celui d'atélectasie. Elliot et Dingley en rapportent 11 cas en 1914. Scrimger en discute la pathogénie à propos de sept autres cas. Rose Bredford en rapporte des exemples typiques à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1917.

En 1924, Léopold en créant le terme de « drowned lung » insiste sur l'importance des phénomènes exsudatifs. Churchill en 1925 publie une revue générale sur cette question. En France les travaux américains se font jour à la suite des publications simultanées de Lenormant et Iselin et de R. Fontaine (1928). Entre temps les études bronchoscopiques de Chevallier Jackson précisent l'étiologie et le traitement du collapsus aigu post-opératoire.

On sait que cet accident peut se traduire après n'importe quelle intervention et que tous les modes d'anesthésie, voire même l'absence d'anesthésie sont capables de la déclencher. Toutefois l'action de l'éther et du chloroforme est manifeste sur la sécrétion bronchique. P. Bezza l'a étudié en 1935 et il a observé que les effets sont identiques avec ces deux anesthésiques : la narcose profonde amène un accroissement d'activité des cellules caliciformes et une transformation de presque tous les éléments épithéliaux en cellules mucipares.

Le début en est soudain, 24 heures après l'intervention et rapidement les signes de condensation rétractile sont manifestes. Buland et Sheret ont montré qu'au début la radiologie ne décelait que de petites taches sombres disséminées, qui, bientôt, se rejoignent pour former une zone homogène d'opacité rétractile.

La guérison est habituelle en quelques jours ; cependant Bergamini et Shepard ont observé deux cas de mort après collapsus bilatéral. Hearn et Clerf ont cité un cas à rechutes dans lequel se produisirent sept collapsus successifs en 23 jours, qui tous, cédèrent à l'aspiration bronchoscopique d'un mucus épais et adhérent.

W. Pasteur qui avait observé un tel collapsus lors de diphtérie y voyait l'effet d'une insuffisance respiratoire par paralysie des muscles inspirateurs. Cependant la section des nerfs phréniques n'a pas permis à Elliot et Dingley de reproduire ce syndrome. On a invoqué une série de facteurs mécaniques qui peuvent intervenir dans le collapsus post-opératoire : douleur locale, qui force le malade à respirer superficiellement ; refoulement du diaphragme par la distension gazeuse intestinale et la pression du bandage de corps ; enfin l'immobilisation prolongée en décubitus dorsal ; nous avons déjà vu, en effet, que Webb, Forster et Gilbert ont montré que chez un sujet en décubitus latéral prolongé apparaissait une véritable « atélectasie physiologique », suivant leur propre expression.

Toutefois toutes ces causes d'une mauvaise respiration nous paraissent plutôt être à l'origine d'une *vidange défectueuse des sécrétions broncho-trachéales* produites en excès. C'est Chevallier Jackson et ses élèves qui ont montré la fréquence et l'importance du bouchon muqueux dans le déterminisme du collapsus post-opératoire. Nous ne reviendrons pas une seconde fois sur l'explication physio-pathologique de la stase muqueuse bronchique et des conséquences qu'elle entraîne dans le parenchyme pulmonaire correspondant.

Lee, Tucker et Clerf ont cité un cas tout à fait démonstratif: dans un collapsus pulmonaire apparu brusquement après une intervention pour cure de hernie, ils aspirent par bronchoscopie un mucus qui obstruait l'une des bronches et le collapsus disparaît. Ils injectent ce mucus à un chien par bronchoscopie et l'empêchent de tousser en le couchant sur le côté gauche ; trois heures après ils constatent à la radio l'apparition d'un collapsus pulmonaire typique. Ils libèrent l'animal qui recommence à bouger et rapidement la condensation disparaît.

Lee, Ravdin, Tucker, Pandergrass, calculent que la viscosité de ce mucus est égale à celle d'une solution à 100 % de gomme acacia. Ils préparent une solution de ce titre, l'injectent dans les bronches d'un chien et déterminent chaque fois une condensation pulmonaire, qu'ils font disparaître en ré-aspirant la solution par bronchoscopie.

Ainsi, le facteur déterminant du collapsus aigu post-opéra-

toire est bien la stase du mucus dans les bronches, favorisée par l'hypersécrétion bronchique et les troubles de la respiration qui gênent la vidange normale de ces bronches encombrées.

TUBERCULOSE PULMONAIRE

La tuberculose pulmonaire réalise ce type d'affections, dans lesquelles peut se produire un trouble de la sécrétion broncho-trachéale, *déclenché* par cette maladie et qui *peut lui survivre*, alors que toute manifestation pathologique pulmonaire est terminée.

L'expectoration fait partie des symptômes banaux qui attirent au début l'attention vers la possibilité d'une tuberculose pulmonaire. Evidemment il y a des tuberculeux pulmonaires qui ne crachent pas, faut-il encore savoir que la plupart de leurs crachats passent inconsciemment dans le tube digestif ; la pratique d'examens de liquides gastriques nous assure de ce fait absolument constant. On ne peut donc guère observer de tuberculose pulmonaire, qui ne s'accompagne pas, latente ou extériorisée, d'une hypersécrétion trachéo-bronchique.

L'expectoration des tuberculeux revêt des aspects macroscopiques variables ; le plus souvent, les crachats sont muco purulents, gris verdâtre, compacts, tombant au fond du vase, soit pelotonnés, sphéroïdaux, soit plus étalés, circulaires, « nummulaires ». Il serait intéressant d'ailleurs de savoir où se forme le crachat. Les sécrétions trachéo-bronchiques s'étalent assez uniformément sur les parois ; il est probable qu'elles se rassemblent en petites masses homogènes à la partie supérieure de la trachée, à l'orifice glottique.

De quoi donc est composée cette expectoration de la tuberculose pulmonaire chronique banale, du type ulcéro-nodulaire si fréquemment observé ? Elle comprend une partie issue du parenchyme pulmonaire lui-même : la nécrose caséeuse qui engendre la formation des cavernes, détermine une perte de substance qui s'élimine par les bronches sous forme de caséum, contenant plus ou moins abondamment des fibres élastiques ; celles-ci d'ailleurs seraient, pour F. Bezançon, non pas tant secondaires à la fonte du parenchyme, qu'aux processus d'hyperplasie élastique péri-cavitaire. D'autre part comme à la surface de toute ulcération, se produit une exsudation séreuse qui suinte sur les parois cavitaires. Mais aussi, les lésions pulmonaires spécifiques sont entourées de lésions périfocales non spécifiques, réactions

alvéolaires banales, œdémateuses ou fibrineuses. Cet autre exsudat prend part aussi à la formation du contingent parenchymateux de l'expectoration de la tuberculose pulmonaire.

Mais la part la plus importante de cette expectoration n'est pas *alvéolaire,* elle est assurément *bronchique.* Il n'est que d'avoir apprécier l'abondance du mucus dans cette expectoration pour confirmer ce fait, d'ailleurs universellement accepté. En effet, si l'on compare le volume de certaines expectorations de tuberculeux pulmonaires, avec le volume approximatif qui résulte des pertes de substance parenchymateuse, on se rend compte de la part prépondérante qui revient à la trachée et aux bronches.

Cette sécrétion bronchique peut être très importante ; ne retrouve-t-on pas la description de formes dites bronchitiques de la tuberculose pulmonaire dans tous les traités classiques ? D'ailleurs, les observations de l'endoscopie bronchique chez les tuberculeux ont bien confirmé l'existence de ces phénomènes sécrétoires bronchiques.

J.-M. Lemoine et Diacoumopoulos ont pratiqué sous bronchoscopie la méthode de la séparation des crachats pour préciser d'où venaient les bacilles de Koch en cas de doute. Ils ont constaté que la sortie des bacilles n'est pas continue, au niveau de l'orifice bronchique correspondant aux lésions tuberculeuses.

Ils ont remarqué que le diagnostic du côté atteint pouvait tout aussi bien se baser sur des constatations visuelles : en effet, les bronches, dont dépendent les territoires malades, ont une muqueuse rouge, épaissie, couverte d'une sécrétion abondante, souvent bulleuse, qui contraste avec l'aspect normal de la bronche souche du côté opposé. Les auteurs pensent que ce seul aspect de réaction hypersécrétante et colorée peut être pris en considération pour établir un diagnostic topographique des lésions tuberculeuses. Cette réaction muqueuse avec hypersécrétion localisée, réaction banale non spécifique, due au cheminement des produits de fonte caséeuse, nous permet de comprendre la part importante que prennent les sécrétions bronchiques dans l'expectoration des tuberculeux. Il est d'ailleurs très possible que dans certains cas cette hypersécrétion de mucus bronchique engendre une stase bronchique ; celle-ci, comme nous le savons, peut d'ailleurs être provoquée par une lésion directe de la bronche, de nature tuberculeuse, ulcération le plus souvent, qui, en interrompant le tapis des cils vibratiles, entraîne une excrétion défectueuse des sécrétions venant d'amont.

Cette stase bronchique peut se traduire par des phénomènes de collapsus rétractile ; elle peut aussi entrer dans la genèse des

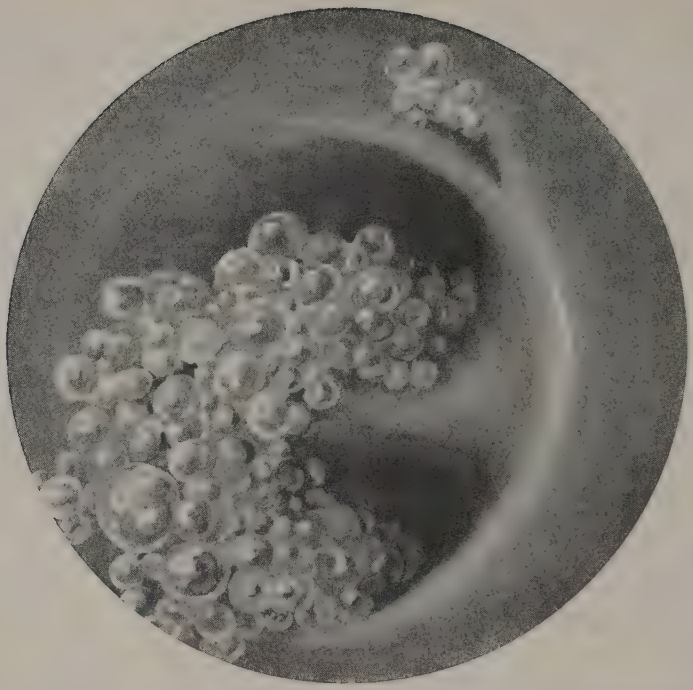
cavernes inertes sous pneumothorax, encore appelées cavernes soufflées ou ballonnisées. En effet, le résultat curateur très souvent heureux des broncho-aspirations dans ces cas permet de penser que le mauvais drainage de ces cavernes sous tension est dû à une obstruction par du mucus bronchique.

La tuberculose peut encore troubler l'excrétion du mucus bronchique par une atteinte directe de la bronche. Les recherches modernes bronchoscopiques ont montré que, contrairement à l'opinion des classiques, la *tuberculose bronchique* était bien plus fréquente qu'on ne le pensait, qu'il s'agisse d'ulcérations, de rétrécissements, de tuberculomes. Nous avons déjà envisagé le retentissement de ces lésions bronchiques sur le drainage des sécrétions et montré leurs conséquences néfastes. C'est pourquoi nous ne faisons qu'en rappeler l'existence.

Les tuberculeux pulmonaires peuvent présenter d'autres troubles des sécrétions trachéo-bronchiques. J.-M. Lemoine a décrit récemment des *réactions bronchiques non spécifiques*, apparaissant chez des malades dont cinq sur sept étaient *guéris de toute lésion pulmonaire tuberculeuse*. Chez ces sept malades, sont apparus de la toux fréquente, incessante, fatiguant beaucoup le sujet qui en est atteint, de l'expectoration, peu abondante, mousseuse ou gommeuse ; une élévation de la température autour de 38°. Ces symptômes sont plus marqués l'hiver que l'été et évoluent par paroxysmes durant quelques semaines. Il ne s'agit pas d'une nouvelle évolution tuberculeuse, car il n'est possible de déceler aucun B.K. et l'examen radiologique confirme l'absence de toute nouvelle lésion. Les constatations bronchoscopiques ont été absolument uniformes dans ces sept cas ; il existe des sécrétions fluides, bulleuses, remplissant l'orifice de la bronche souche, du côté où siégeaient autrefois les lésions tuberculeuses. Ces sécrétions sont très abondantes, nécessitant des aspirations répétées, pour permettre de continuer l'exploration. La muqueuse bronchique est épaissie considérablement, les anneaux cartilagineux deviennent invisibles ; sa surface est lisse, rosée, mais non congestive. L'aspect réalisé est celui dont nous donnons une reproduction.

L'hypersécrétion bronchique avec gonflement de la muqueuse, sans hyperhémie importante, est généralisée à toutes les bronches du côté où siégeaient les lésions tuberculeuses. Alors que les lésions anciennes étaient localisées au lobe supérieur, c'est l'ensemble du système bronchique de ce côté qui est le siège d'hypersécrétion bulleuse et fluide. Des bronchographies lipiodolées ont vérifié l'absence de toute dilatation bronchique.

Le badigeonnage adrénaliné de la muqueuse bronchique cor-



Aspect bronchoscopique du catarrhe unilatéral des tuberculeux guéris, sans aucune lésion pulmonaire évolutive.
(Communiqué par le Docteur J.-M. Lemoine).

respondante amène plus ou moins vite une disparition de ces troubles, la toux en étant le plus rebelle.

Il est assez difficile d'expliquer *ces faits de catarrhe unilatéral,* survenant du même côté que des lésions tuberculeuses, guéries depuis 20 ans dans un cas, mais débordant toujours la topographie de ces lésions, puisqu'elles intéressent toutes les bronches d'un poumon, sans déborder sur le système bronchique opposé ou sur la trachée.

Peut-être peut-on invoquer dans ce cas la *loi de survivance de l'excitabilité réflexe,* qu'a établi notre maître, P. Ameuille, à propos de la toux. Les réflexes broncho-sécréteurs auraient pu acquérir une sensibilité anormale à un stimulus adéquat, du fait de l'atteinte antérieure du poumon ; et comme il est très fréquent en pathologie, la réponse dépasse le territoire de la lésion causale. Ainsi ces catarrhes bien spéciaux rentreraient dans ces « réflexes respiratoires décapités », selon l'expression de P. Ameuile, auxquels nous avons déjà fait allusion ; reflexes hypersécrétoires dont le stimulus initial a été perdu, décapité, mais dont les effets se font sentir longtemps après sa disparition.

DILATATION DES BRONCHES

C'est par excellence la maladie où l'on crache ; l'enseignement classique est formel : toute expectoration muco-purulente sans bacille de Koch doit faire rechercher la dilatation des bronches ; inversement on doit se méfier d'un diagnostic de dilatation bronchique, si l'expectoration fait défaut. Telle est au moins l'opinion habituelle.

Si l'on doit reconnaître qu'elle est exacte dans un grand nombre de cas, il est universellement admis actuellement, qu'on ne saurait la soutenir toujours avec une telle rigueur. Et nous pensons qu'il faut envisager les faits d'une façon un peu différente et ne pas tenir l'expectoration comme nécessairement liée à l'existence d'une bronchectasie.

Chacun connaît les caractéristiques de cette expectoration, dont on détaille à l'envie les différentes couches, l'existence ou non de fétidité, l'absence habituelle de fibres élastiques et la présence de microbes pathogènes banaux de la flore respiratoire. En résumé pour le propos qui nous intéresse, il s'agit de crachats muco-purulents, donc représentant la somme de produit de sécrétion broncho-trachéaux et des produits de suppuration ou de diapédèse locale.

Il est intéressant de préciser l'*état anatomique des organes sécréteurs du mucus dans la bronchectasie*. Si nous nous reportons à un travail récent (1945) la thèse de notre ami et collègue, P. Renault, sur l'étude anatomique des dilatations bronchiques, nous y trouvons la description suivante :

Toutes les pièces qu'il a étudiées (la plupart opératoires) comportaient, dans les bronches dilatées, un épithélium intact, continu, sans aucune altération. « Généralement il est fait d'une seule couche de cellules cylindriques ciliées, dans certains points il s'épaissit et devient pluri-stratifié ou avec tout au moins plusieurs étages de noyaux. Dans tous les cas les cellules qui le constituent sont hautes, à contours bien nets, le revêtement cilié est presque toujours bien visible ». Ainsi, les bronches dilatées conservent toujours un *épithélium normal*, et même dont le *potentiel sécréteur muqueux* est accru du fait de la multiplication cellulaire.

Par contre, « les glandes bronchiques n'ont jamais été vues hyperplasiées ; bien au contraire, elles sont généralement moins nombreuses que normalement et souvent altérées ».

De ces constatations anatomiques on peut conclure que la *majeure partie du mucus* de l'expectoration est sécrétée par les *cellules mucipares* de l'épithélium. P. Renault cite à ce propos l'opinion de F. Bezançon et Delarue, pour qui cette hypercrinie considérable de l'épithélium est le fait de la « transformation muqueuse totale et brusque, non seulement de l'assise cellulaire la plus interne, mais aussi des cellules de remplacement ». Pour ces auteurs, comme nous l'avons déjà signalé à propos de la crise d'asthme, la sécrétion des cellules caliciformes passe du mode mécrocine au mode holocrine. C'est-à-dire que la rangée cellulaire sécrétante se détruit entièrement et est progressivement remplacée par une assise de cellules sous-jacentes.

Ainsi comprend-on l'abondante expectoration, riche en mucus, de ces malades. Il est d'ailleurs probable que l'hypersécrétion bronchique ne se limite pas aux bronches dilatées et que, par voie réflexe ou par irritation due au passage des sécrétions purulentes, les bronches adjacentes prennent part elles aussi à cette réaction hypersécrétrice.

Mais, c'est une notion classique, maintenant, depuis les travaux de F. Bezançon, Etienne Bernard et Azoulay (1924), que nombre de dilatations des bronches peuvent passer inaperçues du fait de l'absence de toute expectoration. Elles se signalent au contraire assez souvent par des hémoptysies : c'est la *forme sèche hémoptoïque*. Elles ne peuvent être décelées que par la bronchographie lipiodolée. Depuis la description première de telles formes, on s'est en effet aperçu que ces bronchectasies sans hypersécrétion bronchique sont assez fréquentes, quand on se donne la peine de les rechercher.

Certaines dilatations bronchiques *restent sèches*, soit pendant une longue évolution, soit tout au moins pendant un certain temps. F. Bezançon a assisté plusieurs fois au passage de ces formes sèches à la forme humide, particulièrement à l'occasion de contagion saisonnière grippale. L'évolution de la phase sèche peut être très longue: F. Bezançon cite « une observation, où l'hémoptysie se montra dix-sept ans avant le premier réveil de la dilatation bronchique ».

On peut penser, nous semble-t-il, que cette *hypersécrétion bronchique* est moins un phénomène dépendant de la bronchectasie elle-même, que des *causes qui président à son éclosion*.

En effet, on sait actuellement la part capitale qu'occupent les lésions de la péribronche dans la genèse des dilatations bron-

chiques. Les recherches de P. Ameuille et J.-M. Lemoine, résumées dans la thèse de ce dernier (1936), ont montré le rôle prépondérant des *lésions de l'artère bronchique*. Plusieurs publications récentes des auteurs lyonnais, Favre, Galy, la thèse déjà citée de P. Renault, ont confirmé ces vues ; ils pensent que les lésions péribronchiques, intéressant surtout l'artère bronchique, mais aussi *les nerfs*, ont une grande importance dans l'origine des bronchectasies.

Cette atteinte particulièrement des nerfs bronchiques ne peut-elle pas être la cause, d'une *perturbation dans l'habitus réflexe* qui préside à la sécrétion trachéo-bronchique normale. Le potentiel sécrétoire bronchique, pourrait être transformé peu à peu, mais sans s'extérioriser d'emblée. La *sommation d'un stimulus quelconque* (catharre saisonnier dans l'observation de F. Bezançon) peut déclencher cette hypersécrétion caractéristique. Et l'arc réflexe sécrétoire une fois établi, les conditions nerveuses pathologiques persistant, on comprend que cet « amorçage » d'hypersécrétion bronchique entre dans un cercle vicieux, du fait de l'hypertrophie fonctionnelle inévitable des organes sécrétoires des bronches.

ABCÈS DU POUMON

On admet généralement que l'abcès du poumon est secondaire, soit à une embolie septique vasculaire, soit à l'inhalation broncho-trachéale de germes pathogènes. Il est intéressant de préciser les conditions pathologiques qui favorisent cette dernière voie d'apport, la voie aérienne. Il est en effet permis de penser que fréquemment la stase des sécrétions bronchiques doit jouer un rôle de premier ordre dans la genèse des suppurations pulmonaires. Les recherches de Weinberg (1936) ont montré que la seule obstruction aseptique suffit à déclencher l'infection du parenchyme correspondant. Nous avons déjà émis l'hypothèse que la disparition de la vidange normale des bronches, en supprimant l'évacuation des germes saprophytes, était très probablement à l'origine d'une pullulation de ces micro-organismes et partant de l'infestation parenchymateuse.

Or, la *reproduction expérimentale* des suppurations pulmonaires se heurte à certaines difficultés : l'injection trachéale de matériel virulent ne donne une suppuration pulmonaire qu'à certaines conditions. Nous verrons, au sujet de la pneumonie, que sa reproduction expérimentale dans les expériences classiques de Neufeld, chez la souris, n'a été obtenue qu'en associant l'*instillation de pneumocoques* virulents à l'anesthésie générale. Razemon a obtenu d'autant mieux la localisation pulmonaire de l'infection, qu'il a fait suivre l'injection intraveineuse de « bacterium coli » d'une *paralysie diaphragmatique*.

La fréquence des abcès pulmonaires post-opératoires, où s'associent les effets de la narcose et de la diminution d'amplitude respiratoire (comme dans le collapsus aigu post-opératoire), ne nous incline-t-elle pas à penser que la stase des sécrétions bronchiques y doit jouer son rôle ?

En effet toutes ces agressions tendent à produire cette stase bronchique : *hypersécrétion* de mucus due à l'anesthésie générale, *diminution de la ventilation pulmonaire*, pour les raisons diverses que nous indiquions en étudiant le collapsus pulmonaire aigu post-opératore.

Il est bien certain que toutes les obstructions bronchiques (tel

le cancer bronchique, nous l'avons déjà dit) favorisent la suppuration en amont. Mais il n'est pas besoin d'un obstacle mécanique et la seule obstruction bronchique par des sécrétions épaisses peut suffire à provoquer un abcès du poumon.

Nous retrouvons ici les faits que nous avançions au chapitre précédent, à savoir que l'évolution d'une stase muqueuse persistante se fait souvent vers l'infection. Et c'est ce qui permet de comprendre, par exemple, qu'une intervention abdominale sous anesthésie générale, peut provoquer une condensation pulmonaire aiguë, ou bien un abcès du poumon. L'obstruction bronchique par le mucus sécrété en abondance et insuffisamment évacué, permet de suivre la filiation, qui unit deux complications différentes, et qui relèvent cependant d'une même perturbation fonctionnelle.

Nous n'avons pas la prétention d'expliquer ainsi tous les abcès du poumon. Nous voulons seulement attirer l'attention sur les troubles sécrétoires bronchiques, dont on a négligé l'intérêt dans la genèse des suppurations pulmonaires.

Il n'est d'ailleurs pas besoin des conditions favorables d'une intervention chirurgicale, pour provoquer la formation d'un abcès pulmonaire dans le territoire correspondant à la bronche obstruée par le mucus. Tous les troubles de l'évacuation bronchique peuvent en être l'origine, comme le montre cette observation :

Mme Bl..., 47 ans, souffre depuis de longues années de crises d'asthme, qui lui permettent cependant d'avoir une activité normale. Vers le mois de novembre 1944, elle est atteinte d'une pneumopathie aiguë, fébrile, non résolutive, qui ne s'accompagne d'aucune expectoration bien définie. Cependant au cours d'une quinte de toux, elle rejette *deux moules bronchiques* absolument caractéristiques, émisssion suivie rapidement d'une *vomique* de moyenne abondance. Après ce rejet, la fièvre s'atténue, les signes généraux s'amendent. C'est alors qu'elle nous est amenée, en décembre 1944, par son mari, qui est médecin ; celui-ci nous rapporte scrupuleusement l'histoire clinique ; il a pu recueillir les moules bronchiques expectorés, qu'il nous confie. Une radiographie, faite avant l'expulsion de ces moules bronchiques, montre une opacité nette, à contours arrondis de la base droite. Nous constatons que celle-ci a disparu lors de notre examen.

La bronchoscopie (J.-M. Lemoine) révèle que les éperons du lobe moyen et les éperons de division du lobe inférieur droit sont très gros, lisses, rosés, non hémorragiques ; la muqueuse y est le siège d'une hypersécrétion fluide, assez importante, sans sécrétions puriformes. Par ailleurs l'examen des bouchons muqueux, après coloration élective, nous apprend qu'ils sont formés de strates alternées de fibrine et de mucus.

Il est donc infiniment probable que, chez cette asthmatique, dont le potentiel sécréteur bronchique est modifié, il s'est produit

une concrétion de mucus dans les bronches inférieures droites. Une suppuration pulmonaire s'est développée, qui n'a pu s'évacuer par vomique, qu'après la disparition de ces bouchons muqueux, expectorés sous formes de moules bronchiques. Celle-ci a été suivie de guérison et la bronchoscopie nous a permis de vérifier le bien fondé de cette hypothèse en constatant l'hypersécrétion bronchique, dont nous notons, une fois de plus, le *caractère localisé*.

TUMEURS BRONCHIQUES

Nous avons déjà étudié les conséquences que provoquent les tumeurs bronchiques sur la sécrétion et l'excrétion du mucus, au chapitre précédent. C'est pourquoi nous ne ferons que les reprendre rapidement maintenant.

Nous avons montré que les tumeurs bronchiques et surtout les cancers, qui sont bourgeonnants et proliférants, détruisent la *continuité des cils vibratiles* et gênent ainsi le transport du film muqueux. Les tumeurs bronchiques peuvent encore provoquer la stase des sécrétions par l'*obstacle mécanique*, qu'elles leur opposent.

Tous ces facteurs d'obstruction bronchique par le mucus auront des conséquences, dont nous avons déjà étudié le déroulement. Nous n'insisterons pas à nouveau sur les répercussions parenchymateuses : condensation rétractile ou non, emphysème obstructif. Elles sont bien connues et nous avons déjà longuement envisagé leur déterminisme. Nous rappelons, qu'en plus des phénomènes d'*apneumatose* habituellement invoqués, il faut faire place aux phénomènes de *réaction alvéolaire*, de *reflux des sécrétions* muqueuses vers le tissu pulmonaire, dans la production des opacités radiologiques, que l'on constate.

Enfin, il est une notion désormais classique que nous avons déjà rappelée : le cancer bronchique entraîne très fréquemment une *suppuration pulmonaire en amont* et nous disions que, chez tout sujet, atteint d'un abcès du poumon, ayant dépassé la quarantaine, il faut se méfier du cancer, qui s'en trouve à l'origine.

La fréquence de cette infection est certainement en rapport avec les troubles de l'excrétion du mucus. Nous avons déjà insisté sur ce point à propos de l'abcès pulmonaire.

Il est probable d'ailleurs que les germes, en cause dans cette suppuration du poumon, et qui ne trouvent plus leur élimination naturelle dans l'expulsion continuelle du mucus, n'ont pas qu'une origine aérogène. En effet, de même qu'il existe une diapédèse leucocytaire normale à travers l'épithélium bronchique, il se peut très bien qu'il y ait *passage de germes non pathogènes* dans les conditions normales. Evidemment cette voie d'élimination microbienne reste à démontrer et demeure encore du domaine de l'hypothèse.

COQUELUCHE

On s'est beaucoup intéressé depuis quelques années à l'étude des manifestations pulmonaires de la coqueluche. Sous l'impulsion des travaux de R. Debré, Julien Marie, de notre maître Maurice Lamy, on considère que ces manifestations pulmonaires constituent, non pas une complication de la maladie, mais la maladie elle-même. R. Marquézy s'est attaché à élucider le problème des expectorations purulentes de la coqueluche ; il a montré l'intérêt d'une notion nouvelle, la dilatation aiguë transitoire des bronches. Ces recherches ont fait l'objet de la thèse de son élève, Mlle E. Mage.

Dans ces manifestations pulmonaires, entrent probablement pour une bonne part des troubles de la sécrétion broncho-trachéale. Il est évident que la coqueluche provoque une *expectoration abondante,* faite de mucus souvent visqueux : c'en est un des meilleurs signes cliniques après la quinte. Autrefois on avait tendance à localiser cette hypersécrétion à la partie supérieure des voies aériennes. Les recherches modernes nous ont montré qu'elle intéressait aussi la trachée et les bronches.

Un récent article de J. Marie et G. Sée sur les formes pulmonaires de la coqueluche, distingue deux aspects principaux, d'une part, « *l'hydro-alvéolite diffuse* », dans laquelle l'expectoration est à peu près nulle, et qui « traduirait la diffusion, sinon la généralisation à de grandes étendues du parenchyme, de réactions alvéolaires que l'on perçoit couramment dans les coqueluches sévères ». D'autre part, la *pneumo-coqueluche en foyers,* dans laquelle existe une expectoration abondante, et les signes cliniques et radiologiques d'une condensation, le plus souvent des bases.

Cette seconde forme, où prédominent les phénomènes d'hypersécrétion, peut avoir une évolution aiguë et passagère, ou bien aiguë et prolongée, ou bien subaiguë et traînante. R. Debré et M. Lamy pensent qu'il s'agit d'une « manifestation pulmonaire entièrement propre à la coqueluche ». Mais il est intéressant de se demander si ces lésions sont déterminées par l'action du bacille de Bordet-Gengou ou de ses toxines sur le parenchyme

lui-même, ou si les lésions alvéolaires constatées, assez voisines de celles de la broncho-pneumonie, sont la conséquence d'une *modification fonctionnelle des bronches,* en l'espèce les troubles d'hypersécrétion.

Il est probable que la stase de sécrétions épaisses et visqueuses doit être à l'origine, non seulement des faits de condensation rétractile typique, mais aussi des condensations non rétractiles, dans lesquelles les phénomènes d'exsudation alvéolaires, facteurs d'opacité radiologique, l'emportent sur l'apneumatose, facteur de rétraction.

Il est intéressant de remarquer d'ailleurs que, dans la coqueluche, les foyers de condensation siègent presque toujours *aux bases,* comme le font remarquer J. Marie et G. Sée; rapprochons-en la notion bien mise en évidence dans la thèse d'E. Mage que « les bronches dilatées sont toujours celles du pédicule bronchique inférieur » avec prédominance sur le profil dans le segment postérieur. Ainsi les dilatations siègent au point le plus déclivé de tout l'arbre bronchique.

Tout en sachant bien que ces dilatations, souvent transitoires, sont loin de s'observer dans toutes les coqueluches avec expectoration muco-purulente abondante, il est raisonnable de penser que, puisqu'elles s'observent toujours au point le plus déclive des bronches, la stase des sécrétions bronchiques doit être pour quelque chose dans le déclenchement de ces dilatations, qui, ne l'oublions pas, sont souvent transitoires.

Nous pensons qu'on peut invoquer le même facteur dans le déterminisme de certains de ces foyers de condensation des bases pulmonaires. Nous allons voir d'ailleurs bientôt, à propos de la pneumonie et des lésions infiltrées, qu'il existe de nombreuses formes de transition entre la condensation rétractile par oblitération bronchique et la pneumonie classique.

PNEUMONIE

L'importance des lésions bronchiques dans la pneumonie a été soulignée, depuis plus d'un siècle déjà. Lobstein, puis Reynaud, en 1835, constatent, à plusieurs reprises, à l'autopsie de malades morts de pneumonie, une obstruction bronchique par moules muqueux. Remak considère même que ces obstructions sont constantes dans la pneumonie. Grisolle, dans son classique traité de la pneumonie, en 1864, signale qu'il trouve souvent dans les bronches des pneumoniques un mucus blanc opaque, visqueux et peu aéré. Puis, les recherches concernant la pneumonie s'orientent surtout, depuis les découvertes pasteuriennes, vers les notions bactériologiques.

Coryllos et Birnbaum, dans une série de publications (1928-1933) s'attachent à montrer que la pneumonie n'est qu'une atélectasie lobaire, consécutive à l'obstruction bronchique ; il y aurait accumulation des sécrétions, secondaire à une lésion bronchique primitive pneumococcique. Cette localisation initiale du *pneumocoque déclencherait une condensation rétractile*, une atélectasie pour Coryllos et Birnbaum, soit par effet mécanique, soit par production d'un réflexe de contraction du parenchyme pulmonaire.

Coryllos et Birnbaum ont eu le mérite d'attirer l'attention sur l'existence des troubles bronchiques à l'origine des pneumonies ; cependant, l'intransigeance de leurs affirmations (toute pneumonie n'est qu'une atélectasie) est inacceptable, quand on envisage l'ensemble des faits cliniques. Il nous paraît que la question doit être étudiée sous un angle différent.

L'atélectasie, ou mieux la condensation rétractile, pour ne pas préjuger d'une état anatomique, est constituée étymologiquement de deux phénomènes : la condensation, opaque aux rayons X, et la rétraction. De plus en plus on admet que *ces deux phénomènes ne sont pas liés obligatoirement :* la clinique et même l'expérimentation permettent de les dissocier.

Revenons aux travaux, dont nous avons déjà souligné l'intérêt, de Garcio Otero et Volonterio (1933). Ils créent des lésions irritantes de la bronche et remarquent qu'une opacité radiolo-

gique apparaît dans le territoire correspondant bien avant que les signes de rétractions ne se manifestent. Il est donc logique de penser que les lésions bronchiqus initiales ont été suffisantes pour déclencher une *condensation en l'absence de toute rétraction.* Cette opacité radiologique est due, dans ce cas, uniquement à des phénomènes exsudatifs alvéolaires réflexes, ou bien à un reflux des sécrétions bronchiques secondaires à l'irritation provoquée ; en effet, la rétraction ne peut être invoquée ici dans la production de l'opacité radiologique, puisqu'elle n'est apparue que bien après celle-ci.

La pneumonie est difficile à reproduire expérimentalement. Chez l'animal on obtient facilement une septicémie pneumococcique mais sans localisation pulmonaire. On y est parvenu toutefois au moyen de certains artifices, dont le mode d'action est à rapprocher de celui employé par Garcia Otero et Volonterio. En effet, Neufeld a montré que si on instille dans les narines de la souris des pneumocoques virulents en même temps qu'on la soumet à une anesthésie générale à l'éther, on obtient des pneumonies graves. Il est fort probable que le rôle adjuvant et nécessaire de la narcose consiste en une irritation des voies aériennes trachéo-bronchiques, d'où réaction hypersécrétante de celle-ci. Or qu'obtient-on par ce moyen d'infestation ? Une condensation parenchymateuse, opaque aux rayons X, avec alvéolite fibrino-leucocytaire.

On voit les rapports étroits qui unissent ces faits expérimentaux : même aspect radiologique, réactions alvéolaires assez voisines, déclenchées par une irritation bronchique dans les deux cas ; évidemment, dans le second, il y a eu apport de pneumocoques virulents, qui a probablement conféré un caractère plus spécial à la réaction alvéolaire. Il y a entre les deux des différences de degré certes, mais qui sont faciles à franchir, et même, pour aboutir à la condensation *rétractile,* il n'est peut-être pas besoin de grandes modifications.

On peut d'ailleurs observer cliniquement de tels faits de passage d'un état à l'autre, l'observation publiée en 1938 par R. Debré, M. Lamy, J. Marie, M. Mignon et S. Thieffry, en est un exemple :

Un enfant de 4 ans est admis à l'hôpital pour laryngite et adenoïdite. La radiographie est alors normale ; mais la dyspnée est assez marquée. Brusquement, une semaine après son admission, la température dépasse 40°. Les signes physiques sont ceux d'une pneumonie. La radiographie montre une condensation homogène lobaire supérieure droite.

L'évolution est celle d'une pneumonie typique ; la température se maintient entre 39° et 40°. Bientôt les signes généraux et fonctionnels

s'aggravent, les signes de condensation s'accentuent. Un nouvel examen radiographique, une semaine après le début de la pneumonie, révèle que l'opacité supérieure droite est moins dense, mais surtout que cœur et trachée sont nettement déviés à droite.

Quelques jours après, la température tombe à 37°, l'enfant est guéri. Mais l'aspect radiologique de condensation et de rétraction vers la droite persiste très accusé et ce n'est que quinze jours plus tard qu'on observe un retour à la normale de l'image radiologique du thorax.

Dans une première phase (après des signes d'irritation des muqueuses respiratoires) est apparue une *condensation pulmonaire isolée,* correspondant à une pneumonie authentique ; dans une seconde phase, alors que cliniquement tous les signes généraux, fonctionnels et physiques de pneumonie persistent, se développent, en plus de la condensation, des *phénomènes rétractiles.* N'est-ce pas l'équivalent clinique de l'expérimentation que nous invoquions ? On peut penser que chez cet enfant, dont les muqueuses respiratoires étaient irritées, est apparue une condensation pulmonaire, à la suite d'une modification de la bronche correspondante ; que cette condensation a évolué d'une façon bien définie, avec les signes classiques de la pneumonie, car le pneumocoque était à l'origine de cette modification ; puis, que dans un second temps, l'obstruction bronchique devenant plus complète, ou pour d'autres raisons incertaines, il y ait eu rétraction du territoire parenchymateux atteint.

Nous en venons à considérer que, dans certains cas du moins, entre la condensation non rétractile secondaire à l'irritation, puis aux réactions d'hypersécrétion et de gonflement de la muqueuse bronchique, et la pneumonie (qui n'est qu'une condensation, dans laquelle il se produit une alvéolite d'un type plus caractérisé), il n'y a que la différence du facteur d'irritation bronchique, en l'espèce le pneumocoque, dont l'action sur les réactions alvéolaires revêt un type plus spécial. On pourra nous répondre que ce pneumocoque est l'essentiel, que c'est lui qui imprime à l'affection son caractère particulier et son évolution cyclique. Nous l'entendons bien ainsi et nous n'avons en aucune façon la prétention absurde de destituer la pneumonie lobaire franche aiguë de son autonomie clinique. Nous ne souscrivons nullement aux idées de Coryllos et Birnbaum, qui voyaient dans toute pneumonie, une atélectasie.

Nous voulons seulement indiquer que les faits expérimentaux, l'observation clinique permettent de penser qu'il existe des modifications bronchiques à l'origine de certaines pneumonies, réactions œdèmateuses et hypersécrétantes, que celles-ci sont dues à l'action du pneumocoque, qui marque l'évolution si caracté-

ristique de cette affection. Dans certains cas, les lésions bronchiques qui ont provoqué la condensation pneumonique, peuvent entraîner, par augmentation des sécrétions bronchiques, de leur viscosité, par œdème de la muqueuse, des phénomènes de rétraction secondaire. On perçoit ainsi la progression et les étapes qui relient ces divers phénomènes.

Ces successions et ces états intermédiaires ont d'ailleurs été observés par de nombreux auteurs. Azoulay a rapporté un cas comparable. Griffith, Walgreen, Thones, Engel ont constaté au cours de pneumonies authentiques et anatomiquement vérifiées l'apparition d'une déviation médiastinale du côté atteint (cité d'après Papillon). Notre maître, P. Ameuille, en collaboration avec G. Canetti, a publié en 1938, une observation de pneumonie classique dont l'opacité radiologique persista et qui aboutit finalement à la mort par méningite pneumococcique.

Ces auteurs ont constaté à l'autopsie qu'au lieu des lésions attendues, il n'y avait qu'un collapsus pulmonaire du lobe atteint et que la bronche correspondante était obstruée par un gros bouchon de mucus concrété. Dans ce cas, il y avait donc eu sommation d'une condensation pneumonique et d'une rétraction du parenchyme ; ces deux modifications parenchymateuses co-existaient avec une *obturation complète* de la bronche par du mucus. Peut-on en déduire que le caractère absolu de l'obstruction bronchique est nécessaire à la production de rétraction du territoire, siège des lésions pneumoniques ? C'est possible, mais nous n'oserions l'affirmer.

La dissociation physio-pathologique entre la condensation et la rétraction est encore rendue évidente par l'existence de rétraction, isolée ou tout au moins associée à une condensation minime. L'observation suivante, publiée par S. Thieffry et P. Breton, illustre cette éventualité :

Les auteurs ont constaté au décours d'un syndrome respiratoire aigu, *sans opacité radiologique bien franche*, l'apparition de phénomènes rétractiles. La bronchoscopie leur a montré que la bronche était le siège d'une exsudat croutelleux, fibrineux, abondant. Le tubage gastrique leur a permis d'isoler de nombreux pneumocoques.

Ils concluent à l'existence d'une « bronchopathie spéciale, véritable bronchite fibrineuse à pneumocoques entraînant des accidents infectieux et des accidents mécaniques ».

Il est d'ailleurs des cas où l'on peut saisir à l'origine d'une pneumonie authentique une modification ou une malformation bronchique. Il nous a été donné de recueillir cette observation assez démonstrative à cet égard :

Mme Fl... Elise, 31 ans. Elle consulte en 1938 son médecin traitant pour expectoration muco-purulente et essoufflement. Nous savons par ce médecin, qu'à cette date, une bronchographie lipiodolée a montré une *dilatation bronchique limitée à la base gauche.*

L'année suivante elle nous est adressée, car elle est prise brutalement le 18 février 1939 d'un point de côté gauche, avec frissons et température à 40°. Celle-ci se maintient en plateau les jours suivants, les signes physiques et la radiologie permettent d'affirmer l'existence d'une pneumonie de la partie moyenne du lobe inférieur gauche. Les signes généraux et fonctionnels s'apaisent rapidement sous l'effet des sulfamides. Mais l'opacité radiologique et le souffle tubaire persistent plus de deux mois après la guérison clinique de cette pneumonie.

Cette malade est bronchoscopée (J.-M. Lemoine) deux semaines après le début de sa pneumonie, le 6 mars 1939. On voit quelques sécrétions dans la bronche souche gauche ; dans la bronche inférieure gauche, on perçoit des mucosités abondantes, épaisses, collées sur les parois et les éperons de division. L'aspiration et le nettoyage au tampon sont effectués localement. Les signes physiques et radiologiques ne sont pas modifiés après cette bronchoscopie.

Lors d'une seconde bronchoscopie, le 20 mars 1939, on constate un aspect identique de la bronche inférieure gauche. Mais au cours d'une quinte de toux. la malade rejette des mucosités très épaisses, concrètes, de consistance gélatineuse, ne contenant ni B.K., ni germes, mais des globules blancs peu altérés.

Le 17 avril, l'opacité radiologique gauche persiste encore. La bronchoscopie montre que la bronche inférieure gauche est presque normale, dépourvue de toute sécrétion, Peu de temps après, l'opacité radiologique, a disparu. Nous perdons la malade de vue jusqu'au mois de janvier 1942.

A cette date, elle vient pour une reprise de l'expectoration depuis huit jours à l'occasion d'un rhume. Entre temps elle a été très bien portante Le 7 janvier 1942, la bronchoscopie permet de constater des sécrétions abondantes dans la bronche du lobe inférieur gauche, qui proviennent surtout de la bronche ventrale interne. Une bronchographie lipiodolée ultérieure confirme l'existence de bronchiectasie dans le territoire d'où viennent ces sécrétions.

Depuis cette époque, cette malade a toujours été suivie périodiquement par des examens bronchoscopiques, qui ont confirmé la dilatation des bronches inférieures gauches et leur hypersécrétion.

Récemment, M. Audier, M. Métras et Tamalet ont publié à la Société de Médecine de Marseille (1945) l'observation d'un malade atteint de pneumonie authentique, dont l'opacité radiologique persista pendant plusieurs mois. Le lipiodol mit alors en évidence dans la zone incriminée une image de dilatation bronchique très localisée, absolument latente cliniquement.

Ces deux observations ne sont-elles pas une nouvelle preuve de l'importance des phénomènes bronchiques dans le déclenchement de la pneumonie, et particulièrement des troubles de la sécrétion, dont nous avons montré la constance dans les bronchectasies ?

L'obstruction bronchique par des sécrétions épaisses jouerait

éventuellement un rôle dans la pathogénie de la pneumonie muette si fréquente chez l'enfant et le vieillard. Le souffle et les râles crépitants ne se produiraient pas du fait de l'imperméabilité de la bronche. Cette hypothèse a été avancée par A. Bernard (1936) qui précise que cet état ne diffère de « l'atélectasie » que par l'absence de rétraction.

Il est d'ailleurs probable que le rôle joué par l'obstruction muqueuse des bronches ne se limite pas à la seule pneumonie. Snow et Cassasa (1937) pensent qu'elle intervient aussi dans toutes les *pneumonies aiguës de l'enfance*. Ils ont remarqué que cette obstruction par des sécrétions abondantes provoquait une prédominance « d'atélectasie » à la partie postérieure des poumons, et d'emphysème à la partie antérieure. Cette particularité serait due au décubitus dorsal, qui favorise l'accumulation des sécrétions muqueuses dans les bronches postérieures et les obstruent complètement, alors que les bronches antérieures à moitié obstruées seulement déclenchent plus facilement une obstruction à soupape, d'où emphysème. Enfin, les déplacements fréquents des sécrétions expliqueraient les modifications rapides et souvent paradoxales que l'on observe ; le territoire atteint d'emphysème obstructif pouvant être frappé « d'atélectasie ».

Sans souscrire complètement aux hypothèses un peu mécanistes de ces auteurs, nous pensons qu'elles expriment une part de la réalité. Il est bon d'avoir présent à l'esprit la possibilité de modification bronchique, de troubles des sécrétions ou de stase, en abordant ce chapitre encore bien confus d'affections respiratoires que nous baptisons, dans notre ignorance, pneumopathies aiguës et qui, dans l'ancienne nosologie, s'étageaient de la congestion pulmonaire à la fluxion de poitrine et à la spleno-pneumonie. Nous sommes persuadés qu'en reprenant l'étude de ces affections sous l'angle de la pathologie bronchique on devrait aboutir à d'intéressantes constatations.

Nous terminerons enfin en insistant sur la prépondérance des modifications bronchiques dans la *broncho-pneumonie*. On sait que cette broncho-alvéolite, dont l'origine pluri-microbienne s'oppose à l'unité bactériologique de la pneumonie, peut s'observer dans n'importe quelle infection grave, au premier rang desquelles se situent la rougeole et la grippe.

On sait que l'éclosion de la broncho-pneumonie est favorisée tout spécialement par une diminution de résistances des voies aériennes. L'action du froid, de lésions pulmonaires antérieures, de l'irritation par poussières est certaine. L'expérience de la précédente guerre a démontré abondamment l'influence des lésions bronchiques causées par les gaz toxiques. Ces modifications de

l'état bronchique normal, de ses processus de défense, en particulier la perturbation des sécrétions normales, rendent certainement beaucoup plus faciles, l'infection lobulaire, avec ses réactions alvéolaires variées, qui constituent le susbtratum anatomique de la broncho-pneumonie.

CONCLUSIONS

1° L'importance de la pathologie bronchique gagne chaque jour dans l'étude des affections respiratoires ; si l'on a surtout envisagé jusqu'ici les modifications lésionnelles des bronches et les troubles de la ventilation, il ne faut pas oublier l'intérêt de la fonction sécrétoire trachéo-bronchique. Ses conséquences sur les maladies du poumon sont nombreuses et méritent une grande attention.

2° La sécrétion trachéo-bronchique est formée de mucus plus ou moins dilué dans un liquide séreux ; le composant principal en est la mucine, de la classe des glycoprotéides, qui par hydrolyse, se subdivise en une protéine et un acide : l'acide mucoïtine-sulfurique, qui confère à la mucine des propriétés métachromatiques à l'égard de certains colorants.

La mucine se présente sous forme de solutions colloïdales composites, dont la pression osmotique est très faible, mais dont le pouvoir hydrophile est considérable. Le mucus contient une grande partie « d'eau liée », soit sous forme homogène de solution colloïdale micellaire, soit sous forme hétérogène, probablement de la nature des coacervats.

La tension superficielle et la viscosité du mucus atteignent un degré très élevé, et c'est à ces deux qualités primordiales que le mucus doit ses principales propriétés.

3° L'appareil sécréteur trachéo-bronchique comprend en surface des cellules caliciformes mucipares, disposées sur toute l'étendue de la muqueuse respiratoire ; en profondeur des glandes trachéo-bronchiques, qui disparaissent à partir des bronches de 2 mm. On distingue des glandes séreuses et muqueuses qui représentent certainement des états sécrétoires opposés du cycle glandulaire, dont on peut saisir les phases intermédiaires.

Dans l'ensemble, les cellules sécrétrices ont une grande facilité à augmenter leur nombre rapidement, et à se transformer en éléments muqueux.

L'appareil excréteur comprend les cellules à cils vibratiles, qui s'étendent sur la totalité de la muqueuse trachéo-bronchique et dont l'ensemble réalise un véritable tapis roulant ascensionnel. Des cellules ciliées, dérivent normalement les cellules caliciformes; cette transformation peut être rapide et généralisée.

Nous avons employé concurremment dans nos techniques histologiques, les colorations électives des organes mucipares : muci-carmin de Mayer, vert-lumière et colorants métachromatiques (thionine, toluidine).

4° La sécrétion trachéo-bronchique est composée de deux phases simultanées : la sécrétion séro-muqueuse proprement dite, puis l'excrétion de ces produits au dehors.

La sécrétion proprement dite comprend elle-même un temps d'élaboration intra-cellulaire et un temps de rejet extra-cellulaire. Ce rejet du mucus hors de la cellule s'opère sous l'effet d'un courant séreux qui traverse la cellule à partir du pôle basal; ce phénomène est plus marqué dans les cellules glandulaires que dans les cellules caliciformes.

A côté de cette sécrétion muqueuse, existe une transsudation séreuse directement issue des nombreux capillaires pariétaux.

La sécrétion trachéo-bronchique peut être mesurée. Elle est commandée par une riche innervation, à laquelle prennent part sympathique et pneumogastrique, sans qu'on puisse déterminer une prépondérance évidente. Les dérivés de la choline, la pilocarpine, l'histamine, l'adrénaline accroissent la sécrétion alors que l'atropine, l'ergotine, l'yohimbine la diminuent.

L'excrétion est assurée par les mouvements ciliaires, dont le rôle est primordial, et dont l'action ne s'arrête qu'avec la mort cellulaire. Le courant d'air respiratoire intervient également ; par contre, l'influence des mouvements péristaltiques paraît bien improbable.

Les sécrétions trachéo-bronchiques exercent un rôle de protection à l'égard des bronches, du parenchyme pulmonaire et même de l'organisme, par la part importante qu'elles prennent à la régulation thermique.

5° Les troubles de la sécrétion bronchique portent soit sur la sécrétion proprement dite (hypersécrétion ou modification qualitative du mucus), soit sur l'excrétion (altération des mécanismes de vidange bronchique).

La conséquence de ces troubles est la stase des sécrétions bronchiques, qui peut s'étendre aux bronchioles et même aux

alvéoles pulmonaires. Cette stase peut entraîner l'infection des territoires situés en amont.

Le parenchyme pulmonaire est capable, du fait de cette stase, de subir des modifications pathologiques : réactions alvéolaires, condensation rétractile, emphysème.

7° Le rôle de la sécrétion trachéo-bronchique dans la pathologie pulmonaire est très important. Une première série d'affections dans lesquelles les modifications sécrétoires broncho-trachéales constituent la totalité ou une très grande partie de la maladie, groupent le catarrhe trachéo-bronchique, la crise d'asthme, certaines formes d'hypersécrétion classées à tort dans le cadre de l'œdème aigu pulmonaire, enfin le collapsus aigu post-opératoire.

Dans un second groupe, nous avons réuni les maladies respiratoires qui s'accompagnent de modifications des sécrétions muqueuses, contemporaines de l'affection et qui peuvent lui survivre. Ce sont la tuberculose pulmonaire ou bronchique, la dilatation des bronches, l'abcès du poumon, les tumeurs bronchiques, la coqueluche.

Le troisième groupe rassemble les affections respiratoires caractérisées par des lésions infiltrées, avant tout la pneumonie, et en général tous les infiltrats. Certains troubles bronchiques peuvent être à l'origine de ces altérations pathologiques du parenchyme pulmonaire.

Vu : Le Doyen,
Léon BINET.

Vu : Le Président de la thèse,
L. JUSTIN-BESANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden (E.). — Biochemisches Handlexikon. (J. Springer, 1911, Berlin).

Alstead (S.). — Potassium iodide and ipecacuanha as expectorants. (Lancet, 1939. T. 237, p. 932, 933).

— Expectorants in chronic bronchitis. (*Edinburgh Medical journal*, 1940, T. 47, p. 693-699).

Ameuille (P.). — Toux et réflexes respiratoires décapités. (*Presse médicale*, Décembre 1941, n° 111, p. 1381-1386).

Ameuille (P.) et Canetti (G.). — Pneumonie et collapsus pulmonaire. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1938, p. 1455).

Ameuille (P.), Dauphin (A.) et Bourdin (J.-S.). — Pneumonie tuberculeuse mortelle. Hypersécrétion bronchique terminale. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, Juin 1941, n° 17-18, p. 504).

Ameuille (P.), Hinault (V.) et Cornet (A.). — Encombrement bronchique mortel au cours d'un pneumothorax artificiel. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, Octobre 1941, n° 28-29, p. 735).

Ameuille (P.) et Lemoine (J.-M.). — Le concept de bronchite. Etude critique. (*Gazette médicale de France*, Décembre 1939, XLVI, p. 963-968).

— L'avenir de la pathologie bronchique. (*L'orientation médicale*, 1945, n° 2, p. 1-5).

Ameuille (P.), Lemoine (J.-M.), et Berthet. — Paradoxes de l'atélectasie pulmonaire massive. Sténose bronchique et bronchectasie sous cavitaire des tuberculeux. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1945, n° 22, p. 290-291).

Ameuille (P.), Pruvost (P.), Lemoine (J.-M.), Depierre (R.) et Schweisguth (O.). — Epithéliomatose respiratoire diffuse. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1946, p. 176-178).

Ameuille (P.) et Tarneaud (J.). — Les zones tussigènes et supra glottiques. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, Février 1924, T. 48, p. 251-253).

Ameuille (P.), et Tulou (P.). — Obstruction bronchique mortelle par moules muqueux solidifiés. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1944, n° 13-14, p. 161-162).

Arloing (F.). — Recherches sur le pouvoir bactéricide de la mucine. (*Journal de physiologie et de pathologie*, 1902, T. 4, p. 291).

Artarit (C.). — Œdème aigu du poumon chez le nourrisson au cours des infections pulmonaires. (*Thèse Paris,* 1936).

Aumeunier (M.). — Contribution à l'étude anatomo-pathologique des bronchites chroniques. Modification des épithéliums et des glandes bronchiques. (*Thèse Lyon,* 1934, 1935).

Azoulay (R.). — Atélectasie transitoire aiguë du poumon gauche chez un enfant de 7 mois. (*Presse médicale,* Septembre 1937, p. 1269-1270).

Ballon (H.-C.). — Physiological mecanisms of Expectoration. (*American review of Tuberculosis,* Juillet 1939. XL, p. 1-8).

Baraban (A.). — L'Epithélium de la trachée et des bronches chez un supplicié. (*Revue Médicale de l'Est,* 1890).

Benians (T.-H.). — Air way infections. (*British medical journal,* 1920, I, p. 668-669).

Bergamini et Shepard. — Bilateral atelectasis (massive collaps) of lung. (*Annals of surgery,* LXXXVI, p. 35-40, 1927).

Bernard (A.). — Sur la pathogénie de la pneumonie muette. Rôle de l'obstruction bronchique. (*Presse Médicale,* 6 mai 1936, n° 37, p. 747).

Bezançon (F.). — L'Hypersécrétion mucineuse et l'éosinophilie dans l'asthme. (*Biologie médicale,* XXXII, Janvier 1942, p. 1-2).

— Précis de Pathologie médicale. Maladies de l'appareil respiratoire. (Masson, Paris, 1942).

Bezançon (F.) et Delarue (J.). — Les scléroses et les formes dites « interstitielles » de la tuberculose pulmonaire. (*Annales d'anatomie pathologique,* Mars 1936, n° 3, p. 271-273).

Bezançon (F.) et de Jong (I.). — Traité de l'examen des crachats. (Masson, Paris, 1913).

— Bronchites albuminuriques et catarrhes pituiteux. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Octobre 1909, p. 415-425).

— Bronchites et catarrhes. (*Presse médicale,* 1922, n° 93, p. 1005).

Bezza (P.). — La secretione mucosa della trachea e dei bronchi dopo legatura di un grosso broncho. *Lo sperimentale,* 1935, LXXXIX, p. 108-118).

Biberescu (C.) et Polatos (C.-H.). — L'action de la phrénicectomie sur les sécrétions broncho-pulmonaires et son mécanisme. (*Presse médicale,* 1937, p. 190-191).

Binet (L.) et Bourlière (F.). — Le mucus bronchique, sa sécrétion, son rôle. (*Semaine des Hôpitaux de Paris,* Novembre 1944, n° 13, p. 284-286).

Blake (F.-G.) et Cecil (R.-L.). — Studies on experimental pneumonia. (*Journal of experimental medecine,* 1920. XXXI, p. 403-445 et idem 1920, XXXII, p. 691-719).

Boldyreff. — Gastric and intestinal mucus, its properties and physiological importance. (*Acta medica scandinavica,* LXXXIX, 1936, p. 1-14).

Bonne (Ch.). — Sur la structure des glandes bronchiques. (*Bibliographie anatomique,* IX, 1901, p. 97-123).

Bordet (J.). — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. (Paris, 1939).

Borel. — Les glandes muqueuses des voies respiratoires dans la diphtérie. (*Thèse Genève,* 1918).

Bouin (P.). — Eléments d'histologie. (T. 2. Alcan, éd., Paris, 1932).

Boyd (E.-M.) et Johnston (G.-M.). — Seasonal variation in the water content of the respiratory tract. (*American journal of the medical sciences,* Février 1940, vol. 199, p. 246-255).

Bradford (J.-R.). — Massive collaps of the lung as a result of Gunshot wounds with special reference to wounds of the chest. (*Quarterly journal Medecine,* 1918, 1919, XII, p. 127 ; idem : *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1917, XXXXI, p. 719-723).

Brandt (M.). — Uber regenerationserscheinungen in der lunge und ihre Beziehungen zum primären Lungenkrebs. (*Virchow's archiv für pathologische Anatomie,* 1926, T. 262, p. 211-274).

Brites (G.). — Parenté des cellules constituant l'épithélium de la trachée au 5° mois de la vie intra-utérine. (*C.R.S.B.,* 1929, CII, p. 229-230).

— Structure et développement des glandes de la trachée humaine chez le fœtus de cinq mois. Parenté des cellules composant l'épithélium trachéal. (*C.R.S.B.,* 1929, CII, p. 231-232).

Busnel (R.-G.). — Note relative aux techniques employées pour la recherche des cellules à mucus. (*Bull. d'histologie appliquée à la physiologie et à la pathologie et de technique microscopique,* 1937, XIV, p. 205-207).

Brulé (M.), Hillemand (P.) et Delarue (J.). — Sur un nouveau cas de mort au cours d'une crise d'asthme (Etude anatomo et physiopathologique). (*Annales d'Anatomie pathologique,* 1935, XII, n° 7, p. 769-785).

Brulé (M.), Hillemand (P.), Delarue (J.), et Audoly (P.). — Mort au cours d'une crise d'asthme après infiltration anesthésique du ganglion stellaire. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1943, n° 4, p. 40-42).

Brulé (M.), Hillemand (P.), Delarue (J.) et Gaubé (R.). — Emphysème pulmonaire à grosses bulles, simulant des kystes congénitaux du poumon. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1937, p. 478-486).

Buhrmester (C.). — A study of the hydrogen-ion concentration, nitrogen content and viscosity of nasal infection. (*Annals of Otology, rhinology and Laryngology,* 1933, XLII, n° 4, p. 1041-1057).

Buland et Sheret. — Post-operative massive collaps. (*The Lancet,* 1928, p. 111).

Calvert (J.). — Effect of drugs on the secretion from the tracheal mucous menbrane. (*Journal of Physiology,* 1896. T. 20, p. 158-164).

Chavanne (L.). — Sécrétion nasale et glandes endocrines. (*Annales d'otolaryngologie,* Mai 1937, p. 401-425).

Chambon (M.), Mallet-Guy (P.), Croizat et Chambon (A.). — Coloration au muci-carmin et constitution chimique des mucus. (*C.R. Soc. de Biologie,* Avril 1936, 122, p. 305-307).

— Constitution des mucus des voies biliaires. (*C.R. Soc. de Biologie,* Avril 1936, 122, p. 303-305).

Chevallier Jackson. — Mecanism of physical signs neoplastic and other diseases of the lung with special reference to atelectasis and emphysema. (*Journal of american medical association,* 1930, CXV, n° 9, p. 638).

Chevallier Jackson et Lee (W.-E.). — Acute massive collaps of the lungs. (*Annals of Surgery,* 1925. LXXXII, p. 364-389).

Chevallier Jackson, Spencer (W.) et Manges (W.-F.). — The diagnosis and localisation of non opaque foreing bodies in the bronchi. (*American Journal of Roentgenology,* 1920. VII, p. 277-285).

CHURCHILL. — Pulmonary atelectasis with special reference to massive collaps of the lung. (*Archives of Surgery,* 1925, XI, p. 489).

CIACCIO (C.). — Sur la mucinase. (*C.R. Soc. de Biologie,* 1906, LX, p. 675-676).

CLARA (M.). — Zur histobiologie der Bronchialepithels. (*Zeitschrift für mikroskopische anatomische Forschung,* 1937, XLI, p. 321-347).

CORYLLOS (P.-N.) et BIRNBAUM (G.-L.). — Obstructive massive atelectasis of the lung. (*Archives of Surgery,* 1928, p. 501).

— Lobar pneumonia considered as pneumococcic lobar atelectasis of the lung. (*Archives of Surgery,* 1929, XVIII, p. 190).

— Syndrome of pneumococcic bronchial obstruction. (*Archives of internal Medecine,* 1933, LI, p. 290).

CORYLLOS (P.-N.). — Postoperative bronchitis, atelectasis and pneumonitis considered as phase of same syndrome. (*Surgery, Gynecology and Obstetric,* 1930, L, p. 795).

CROOKSHANK (F.-G.). — The defensive value of normal mucus formation, and theory of catarrh. (*British Medical Journal,* 1920, II, p. 627-628).

DANIELOPOLU (D.) et MARCU (J.). — Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur les bronches. (*XIV Congresso internazionale di fisiologia,* Rome, 1932, p. 62).

DEBOVE (P.), COUDERT et DUMONT. — Recherches sur la médication expectorante. (*Lyon Médical,* 1939, T. 163, p. 395-398).

DEBRÉ (R.), LAMY (M.), MARIE (J.) et MIGNON (M.). — L'atélectasie pulmonaire de l'enfance. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Février 1936, n° 8, p. 324-337).

DEBRÉ (R.), LAMY (M.), MARIE (J.), MIGNON (M.) et THIEFFRY (S.). — Atélectasie pulmonaire aiguë ou atélectasie métapneumonique. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Janvier 1938, p. 18).

DEBRÉ (R.), SEMELAIGNE et COURNAND. — Œdème infectieux subaigu et curable chez le nourrisson. (*Bull. de la Société de Pédiatrie,* 1926, p. 72 ; idem : *Presse médicale,* 1926, p. 1618).

DEMOOR (J.). — Le mécanisme intime de la sécrétion salivaire. (*Archives internationales de Physiologie,* 1913, XIII, p. 187-206).

DEZEST (G.). — Structure et histophysiologie des voies aérophores intrapulmonaires. (*Thèse Bordeaux,* 1935).

DOBRY (A.). — Sur la coacervation. (*Bull. de la Société de Chimie Biologique,* 1940, vol. 22, p. 75-86).

DOS GHALI (J.). — Les infiltrations du sympathique cervico-thoracique dans divers syndromes respiratoires. Recherches sur l'innervation broncho-pulmonaire. (*Thèse Paris,* 1940).

— Le coefficient neuro-sécrétoire de l'expectoration. (*Revue de Médecine,* Mars 1943, n° 3-4, p. 47-80).

DOS GHALI (J.) et COUDER (F.). — A propos d'un cas d'asthme mortel. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1945, p. 391-393).

DOS GHALI (J.), PALEY (P.-Y.) et MATHEY (P.). — Traitement des constipations chroniques par l'yohimbine. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1944, p. 293-294).

DUFOURT (A.), MOUNIER-KUHN (P.) et VILLARD (L.). — Trachéo-bronchite hémorragique et tuberculose ganglio-pulmonaire. (*Presse Médicale,* 1945, n° 3, p. 26-27).

DUMONT. — Essai critique sur la médication expectorante. (*Thèse Lyon,* 1938).

Duval (M.). — Précis d'Histologie. (Masson, éd., Paris, 1900).
Duvoir, Leroux (H.), Prieur (R.) et Cros (J.). — L'intoxication professionnelle par le diazométhane. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 12 Juin 1942).
Elliot (T.-R.) et Dingley (L.-A.). — Massive collapse of the lungs following abdominal Operations. (Lancet, 1914, I, p. 1305).
Ellis (M.). — The mecanism of the bronchial movements and the naso-pulmonary reflex. (*Journal of Laryngology and Otology*, 1936, 51, p. 399-408).
Fauvet (J.). — La part des lésions non cancéreuses dans l'aspect radiologique du cancer du poumon. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1945, n° 35, p. 967-972).
Fleischner (F.). — Pathogenesis of bronchiectasis. (*American review of Tuberculosis*, 1940, T. II, p. 297-314).
Florand (A.), François (M.) et Flurin (H.). — Les bronchites chroniques. (Masson, éd., Paris, 1913).
Florey (H.), Carleton (H.-M.) et Wells (A.-Q.). — Mucus secretion in the trachea. (*British Journal of experimental pathology*, 1932, XIII, p. 269-284).
Florey (H.) et Wells (A.-Q.). — A method of photographic registration of small volume changes with some results when applied to the trachea. (*Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1931, T. 42, p. 133-142).
Fontaine (R.). — Les complications pulmonaires post-opératoires à la lumière des récents travaux américains, avec une contribution à la pathogénie du collapsus massif post-opératoire des poumons. (*Lyon chirurgical*, 1928, XXV, n° 4, p. 391-448).
Fourestier (M.). — Un nouveau cas d'asthme mortel. (*Presse Médicale*, 1943, n° 16, p. 213-214).
Frédéricq (H.). — Principes de physiologie générale. (Masson, éd., Paris, 1943).
Frey (H.). — Traité d'histologie et d'histochimie. (Savy, éd., Paris, 1871).
Garin (Ch.), Bernay (P.) et Vincent (D.). — Technique et résultats de dosage de la mucine dans le suc gastrique. (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1937, XXVII, p. 695-711).
Gernez-Rieux (Ch.). — A propos d'infiltrats pulmonaires fugaces observés au cours d'asthme infantile. (*Revue de la Tuberculose*, 1938, p. 43-51).
Glass (J.). — Eine quantitative chemische method zur bestimmung des mucin (schleim) gehaltes in magensaft, speichel und sputum. (*Mikrochemie*, 1939, T, 26, p. 95-112).
Goldsworthy (N.-E.) et Florey (H.). — Some properties of mucus, with special reference to its antibacterial functions. (*British Journal of experimental pathology*, 1930, XI, p. 192-208).
Gordonoff (J.). — Die Expectoration, ihre Physiologie und Pharmakodinamische Beeinflussung. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1934, XLVII, p. 137-143).
— Les expectorants et l'expectoration. (*Annales de Médecine*, 1935, XXXVIII, p. 249-269).
Gordonoff (T.). — Der Expectorations-vorgang und seine pharmakologische Beeinflussung. (*Wiener Klinische Wochenshrift*, 1938, T. LI, p. 289-295).

Gordonoff (T.) et Scheinfinkel (N.). — Uber die Bronchialperistaltik. (*Klinische Wochenschrift*, 1937, T. XVI, p. 167-168).

Gouzonnat (C.). — Contribution à l'étude de la grippe pulmonaire chez le nourrisson. (*Thèse Paris*, 1933).

Grisolle (A.). — Traité de la Pneumonie. (Baillière, ed., Paris, 1864).

Gunn (J.-A.). — The action of expectorants. (*British Medical Journal*, 1927, T. II, p. 972-975).

Haycraft et Carlier. — Note on the transformation of ciliated into stratified squamous epithelium as an result of the application of Friction. (*Quarterly Journal of microscopic Science*, 1890, p. 30).

Hearn (W.-P.) et Clerf (L.-H.). — Post operative massive collaps of lung. Report of bronchoscopic observation. (*Annals of Surgery*, 1927, LXXXV, p. 54).

Henderson (V.-E.) and Taylor (A.-H.). — Expectorants. (*Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 1910, T. 2, p. 153-164).

Hermann. — L'atélectasie pulmonaire. (*Thèse Lille*, 1934).

Herrmann (A.). — Zur physiologie und pathologie der Schleimfunktion in Luftröhre und bronchien und ihre Bedeutung für die Klinik. (*Zeitschrift für Hals-Nasen und Ohrenheilkunde*, 1934, XXXVI, p. 279-287).

Hilding (A.-C.). — Role of ciliary action in production of pulmonary atelectasis, vacuum in paranasal sinuses and in otitis media. (*Transaction of the american academy of ophtalmology and otolaryngology*, Juillet-Août 1944, p. 367-378).

— The physiology of drainage of nasal mucus. (*American Journal of Physiology*, C, p. 664-670, 1932).

Hill (L.). — The ciliary movement of the trachea studied in vitro. A Measure of toxicity. (1928, Lancet, CCXV, p. 802-805).

Von Hoesslin (H.). — Das sputum. (Julius Sprïnger, Berlin, 1926).

Huber (H.) et Koessler (K.). — The pathology of bronchial asthma. (*Archives of internal medicine*, 1922, XXX, n° 6, p. 689-760).

Jacoboeus (H.-C.), Selander (G.) et Westermark (N.). — Attempt at a clinical functional test of the emptying capacity of the bronchi. (*Acta medica Scandinavica*, 1929, LXXXI, p. 379-437).

Jacoboeus (H.-C.). — Atelectasis in non tuberculosis disease. (*Acta medica Scandinavica*, 1932, L, p. 24).

Jacquelin (A.). — Les bronchites des cardio-rénaux. (*Gazette des Hôpitaux*, 1924, n° 48, p. 797-802).

Jacquelin (A.) et Soulier (J.-P.). — Nouvelles recherches sur l'asthme cardiaque. (*Bulletin médical*, 1943, n° 14, p. 213-216).

Jochims (J.). — Uber die Spinnfähigkeit der Sputa. Der mucingehalt der Keuchustensputums. (*Zeitschrift für Kinderheilskunde*, 1929, p. 269-272).

Jorg. — De morbo pulmorum organico ex respiratione néo-natorum imperfecta orto. (*Thèse de Leipzig*, 1832).

Joseph (S.-M.). — Contribution à l'étude de l'œdème pulmonaire infectieux épidémique du nourrisson. (Broncho-alvéolite spumeuse). (*Thèse Paris*, 1939).

Kaplan (S.). — Emphysème par obstruction bronchique chez l'enfant. (*Thèse Paris*, 1939, p. 42-89).

Kochmann (M.). — Zür pharmacologie der Expektorantien, Wirkung auf die Flimmer bewegung. (*Archiv für experimentale Pathologie and Pharmacologie,* 1930, CL, p. 23-28).

Koessler (K.-K.) et Moody (A.-M.). — Etiology of chronic bronchitis, with special consideration of those forms associated with bronchial asthma. (*Journal of american medical association,* Mars 1915, LXIV, p. 1104).

Kountz (W.-B.). — Studies of bronchial secretion. (*Journal of Allergy,* 1929-1930, I, p. 429-433).

Kourilsky (R.). et Anglade (P.-H.). — L'atélectasie pulmonaire expérimentale. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Février 1936, p. 249-252).

Lamy (M.), Jammet (M.-L.), Lemoine (J.-M.) et Paley (P.-Y.). — Catarrhe bronchique segmentaire chez un enfant de 8 ans. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Mai 1946, p. 298-299).

Landel. — Recherches sur les caractères micro-chimiques du mucus dans les tissus normaux de quelques vertébrés et dans les tissus pathologiques de l'homme. (*Thèse Paris,* 1897).

Larsell (O.) et Dow (R.). — The innervation of the human lung. (*American Journal of Anatomy,* 1933, LII, p. 125-145).

Launay (Cl.). — Article « Bronchites ». (*Volume Poumon de l'encyclopédie médico-chirurgicale,* p. 6001).

Lee (W.-E.), Ravdin, Tucker et Pendergrass. — Studies on experimental pulmonary atelectasis. (*Annals of Surgery,* 1928, LXXXVIII, p. 15-20).

Lee (W.-E.), Tucker (G.) et Clerf. — Post operative pulmonary atelectasis. (*Annals of Surgery,* 1928, LXXXVIII, p. 6-14).

Lemierre, Kindberg (L.) et Levesque. — Asthme et bronchite mucomembraneuse. A propos d'un cas mortel d'asthme avec autopsie. (*Presse Médicale,* 1923, n° 56, p. 613).

Lemoine (J.-M.). — Le catarrhe bronchique chronique unilatéral des tuberculeux. (*Revue de la tuberculose,* 1944-1945, T. 9, p. 206-208).

Lemoine (J.-M.) et Diacoumopoulos (A.). — La séparation des expectorations. Intérêt de la technique bronchoscopique. (*Revue de la tuberculose,* 1943, T. 8, n°s 7, 9).

Lenègre (J.) et Paley (P.-Y.). — Le rôle des bronches dans certaines affections broncho-pulmonaires chroniques primitives. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1946, p. 250-255).

— Le rôle des bronches dans certaines affections broncho-pulmonaires associées à des cardiophathies. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1946, p. 256-262).

Lenormant (Ch.) et Iselin (M.). — L'atélectasie pulmonaire post-opératoire. (*Journal de chirurgie,* 1928, XXXII, p. 527-547).

Léopold (S.-S.). — Massive collaps of Lung and drowned lung. (*Journal of american medical association,* 1924, p. 421).

Lépine. — Sur l'action anti-toxique de certaines mucines. (*C.R. de la Société de Biologie,* 1901, T. II, p. 1052).

Leriche (R.). — Nécessité d'une étude systématique de la fonction des glandes à mucus au point de vue de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique. (*Presse Médicale,* 1932, n° 34, p. 650).

Lerche. — Infection of lymph nodes of the bronchial tree. (*Archives of Surgery,* 1928, XVI, p. 338).

Lereboullet (P.). — L'œdème pulmonaire infectieux du nourrisson. (*Le Nourrisson,* Mai 1939).

Lereboullet (P.), Lelong (M.), Delarue (J.) et Joseph (R.). — Sur une épidémie d'œdème infectieux subaigu du nourrisson (broncho-alvéolite spumeuse). (*Paris Médical,* Novembre 1938, p. 337-342).

Levene (P.-A.). — Rockfeller Institut Med. research. (*Monograff,* n° 18, 1922, p. 104).

Lévy (J.) et Justin-Besançon (L.). — Les sympatholitiques en thérapeutique expérimentale. (*Journal médical français,* 1936, XXV, p. 366-371).

Lebeau et Courtois. — Traité de pharmacie chimique, II, p. 1978-1980, Masson.

Liesegang (R.-E.). — Wirkungsweisen der expektorantien. (*Klinische Wochenschrift,* 1939, II, p. 1543-1545).

Lison (L.). — Histologie animale. (Paris, 1936, p. 236-242).

Mac Callum (W.-G.). — A text book of Pathology. (Saunders, Philadelphia, 1920, p. 439).

Mage (E.). — La dilatation aiguë transitoire des bronches. L'expectoration purulente au cours de la coqueluche. (*Thèse Paris,* 1942).

Mahlo. — Eine quantitative chemische Methode zur bestimmung des mucin. (Scleim). Gehaltes in Magensaft, Speichel und Sputum. Bemerkungen zu der Arbeit von Jerzy Glass. (*Klinische Wochenschrift,* Fev. 1939, XVIII, p. 71).

Marie (J.) et Sée (G.). — Les pneumo-coqueluches (Formes pulmonaires de la coqueluche). (*Bulletin médical,* 1945, n° 27, p. 387-389).

Marie (J.) et Seringe (Ph.). — L'emphysème bulleux. (*La semaine des Hôpitaux de Paris,* Juillet 1943, n° 7, p. 145-155).

Mauriac (P.). — Atélectasie pulmonaire. (*Journal de médecine de Bordeaux,* Décembre 1940, n° 49-50, p. 633-640).

Milhit (J.), Gros, Fouquet, Mme Cornet et Fauvet. — Polyradiculonévrite. Œdème subaigu du poumon après ponction lombaire, guéri par l'atropine. Paralysie respiratoire guérie par un séjour dans le poumon d'acier. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* Mars 1939, p. 635-639).

Minkowsky (A.). — Les œdèmes pulmonaires. Etude symptomatologique et thérapeutique. (*Thèse Paris,* 1944).

Miller (W.-S.). — The lung. (Thomas Baltimore, 1937).

Miller (C.-P.). — Science, 78, 1933, p. 340.

Mollendorf (W. von). — Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen. (Vol. 5, p. 742-750, J. Springer, ed., Berlin, 1936).

Mudd (S.), Goldman (A.) et Grant (S.). — Vasomotor reactions of the nasal cavity and post-nasal space to chilling of the body surface. (*American Journal of Physiology,* 1921, LV, p. 297).

Negus (V.-E.). — The action of cilia and the effect of drugs on their activity. (*Journal of Laryngology and Otology,* 1934, XLIX, p. 571-585).

Nepper et Riva. — Recherches sur la mucinase dans les matières fécales. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1906, LX, p. 361-363).

Nungester (W.-G.), Jourdonnais (L.-F.) et Wolff (A.-A.). — The effect of mucin on infection by bacteria. (*Journal of infect. Diseases,* 1936, LIX, p. 11).

Oberling (Ch.) et Raleanu (C.). - Recherches expérimentales sur l'histo-

physiologie des revêtements alvéolaires et bronchiques. (*C.R. de la Soc. de Biologie*, 1930, p. 105).

Ottero (G.) et Volonterio (M.). — Conséquences de l'obstruction bronchique expérimentale. (*Revista de Tuberculosis del Uruguay*, 1933, III, p. 8-14).

Pacheco (G.) et Peres (N.). — Action de la mucine sur le mécanisme de l'infection. Action sur la bactériolyse. (*C.R. de la Soc. de Biologie*, 1939, CXXXIII, p. 337-338).

Papillon (J.). — Diagnostic radiologique des obstructions bronchiques. (*Thèse Lyon*, 1944).

Passey (R.), Leese (A.) et Knox (J.). — Bronchiectasis and metaplasia in the lung of the laboratory rat. (*Journal of Pathology and Bacteriology*, 1936, XLII, p. 425-434).

Pasteur (W.). — Massive collapse in the lung. (*British Journal of Surgery*, 1914, I, p. 587).

Pasteur-Vallery-Radot, Mauric (G.), Gauthier-Villars (P.) et Domart (A.). — Un nouveau cas de mort au cours d'un accès d'asthme. Examen anatomo-pathologique. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1943, p. 400-401).

Perry (W.-F.) et Boyd (E.-M.). — A method for studying expectorant action by direct measurement of the output of respiratory tract fluids. (*Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, 1941, LXXIII, p. 65-77).

Philippe (M. et T.). — Du rôle de la mucine dans la production de la toxine diphtérique. (*C.R. de la Soc. de Biologie*, 1942, p. 17-18).

Policard (A.). — Le poumon. Structures et mécanismes à l'état normal et pathologique. (Masson, éd., Paris, 1938).

Policard (A.) et Galy (P.). — Les bronches. Structures et mécanismes à l'état normal et pathologique. (Masson, éd., Paris, 1945).

Prenant (A.). — Sur les cellules ciliées et muqueuses de l'épithélium bronchique de l'homme. (*C.R. de la Soc. de Biologie*, 1907, p. 62).

Proetz (A.-W.). — Nasal ciliated epithelium, with special reference to infection and treatment. (*Journal of Laryngology and Otology*, 1934, XLIX, p. 557-570).

— Physics and Physiology of the Sinuses. (*Annals of Otology, Rhynology and Laryngology*, 1929, XXXVIII, n° 4).

— Some intimate studies of nasal function : their bearing on diagosis and treatment. (*Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, 1932, XLI, n° 1, p. 125-140).

— Five preliminary notes on nasal function. (*Annals of Otology*, Rhinology and Laryngology, 1932, XLI, n° 4, p. 1117-1123).

Rabinowitch (I.-M.). — Clinical and other observations on canadian eskimos in the eastern Arctic. (*Canadian medical association journal*, 1936, T. 34, p. 487-501).

Rakower (J.). — Atélectasie massive au cours de la bronchite pseudo-membraneuse primitive. (*Presse Médicale*, 1938, n° 57, p. 1116-1118).

Ranvier (L.). — Des vacuoles des cellules caliciformes, des mouvements de ces vacuoles et des phénomènes intimes de la sécrétion du mucus. (*C.R. de l'Académie des Sciences*, 1887, T. 104, p. 819-822).

Renault (P.). — Etude anatomique des dilatations bronchiques. (*Thèse Paris*, 1945).

Riopelle (J.-L.). — Un nouveau cas d'asthme mortel avec autopsie. (*Annales d'anatomie pathologique,* 1933, X, p. 1179-1192).

Rist (E.). — Les symptômes de la tuberculose pulmonaire. (Masson, éd., Paris, 1943).

Rist (E.), Ameuille (P.) et Lemoine (J.-M.). — Les bronchites segmentaires. (*Bull. et Mém. de la S.M.H.P.,* 1944, p. 52-53).

Riva (A). — Note sur la présence de mucinase dans les matières fécales. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1905, LIX, p. 711-713).

Robin (Ch.). — Leçons sur les humeurs normales et morbides du corps de l'homme. (Baillière, éd., Paris, 1874).

Roger (H.). — La coagulation de la mucine. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1905, LIX, p. 423-424).

Rohrer (F.). — Die Mechanik des Hustens. (*Schweizerische Medizinale Wochenschrift,* 1921, p. 765-767).

Rohmer et Phelizot. — Bronchiolite aiguë grippale avec accès d'apnée chez le nouveau-né. Evolution favorable. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie,* 1931, p. 360).

Sakamoto (H.). — Some physico-chemical properties of mucins. (*Fukuoka actamedica,* 1938, XXXI, p. 54-55).

Schilf (E.). — Einflusz von Acetylcholin, Adrenalin, Histamin und Thymianextrakt auf die Bronchialschleimhautsekretion ; zugleich ein Beitrag zur Messung der Bronchialschleimhautsekretion ; (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* 1932, T. 166, p. 22-25).

Schumacher (S.). — Histologie der Luftwege und der Mundhöhle. in Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. (J. Springer, ed., Berlin, 1925).

Scrimger (F.-A.). — Post-operative massive collapse of the lung. (*American journal of Surgery,* 1922, XXXVI, p. 53).

Simonart (A.). — Contribution à l'étude des propriétés pharmacologiques des dérivés de la choline. (*Revue belge des sciences médicales,* 1933, n° 2, p. 82-83).

Snow (W.) et Cassasa (C.). — Obstructive emphysema and atelectasis in acute respiratory disease of infants. (*American journal of roentgenology and Radiumtherapy,* 1937, XXXVII, p. 217-220).

— Obstructive emphysema and atelectasis in Influenza. (*Journal of american medical association,* 1937, CIX, p. 1886-1889).

Sollmann (T.). — Manual of pharmacology. (Saunders, ed., London, 1932).

Stefko (W.). — Vergleichende mikroskopische Anatomie der Lungen einzelner Mongolen. (*Zeitschrift für Anatomie,* 1931, T. 96, p. 54-67).

Stuart Low (W.). — Application topique de mucine dans certaines affections du nez, de la gorge et de l'oreille. (Lancet, 1902, p. 961).

Sydow (Von). — Drei Fälle von ventilbronchostenose extrabronchialer Entschung. (*Acta Pediatrica,* 1939, XXVI, p. 465).

Thieffry (S.) et Breton (P.). — Bronchite fibrineuse et trouble de la ventilation pulmonaire. (*Semaine des Hôpitaux de Paris,* 1943, n° 6, p. 134-139).

Thomas (P.). — Traité de Biochimie, (Masson, éd., Paris, 1936).

Trémolières (F.) et Riva (A.). — Présence de la mucinase dans le sang

des hommes et des animaux atteints d'hypersécrétion muqueuse intestinale. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1906, LX, p. 690-691).

Troisier (J.) et Nico. — Atélectasie lobaire transitoire : terrain asthmatique. (*Revue de la Tuberculose,* 1940, p. 472).

Tucker (G.). — Recent developments in peroral Endoscopy : œsophagoscopy and bronchoscopy for Disease ; report of cases. (*Surgery, Gynecology and Obstetrics,* 1926, XLII, p. 743-752).

Tunnicliff (R.). — Action of gastric and salivary mucine of phagocytosis. (*Journal of infect. Diseases,* 1940, LXVI, p. 187).

Ungar (G.), Grossiord (A.) et Brincourt (J.). — Le phrénique nerf histaminergique vaso-moteur du poumon. (*Annales d'anatomie-pathologique,* 1936, n° 2, p. 189-201).

Urquhart (J.-A.). — The most northery practice in Canada. (*Canadian medical association Journal,* 1935, T. 33, p. 193-196).

Verge (J.) et Charmoy (R.). — Sur la teneur en B.K. du mucus trachéobronchique des bovidés tuberculeux. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1941, CXXXV, p. 1393-1395).

Villaret (M.), Pasteur Vallery-Radot, Justin-Besançon (L.) et Claude (F.). — Recherches préliminaires sur les crises provoquées chez les asthmatiques par certains esters de la choline. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1934, CXVI, p. 1343-1346).

— Crises asthmatiformes expérimentales provoquées par l'administration de vagomimétiques, après irritation pulmonaire. (*C.R. de la Soc. de Biologie,* 1937, CXXXIV, p. 1308-1311).

Vollmer (H.). — Untersuchungen über expektorantien und den mechanismus über Wirkung. (*Klinische Wochenschrift,* 1932, T. I, p. 590-594).

Watjen (J.). — Zur Pathologie der trachealen Schleimdrüsen. (*Beiträge zür pathologischen Anatomie und zür allgemeinen Pathologie,* 1921, T. 68, p. 58-92).

Webb (G.-B.), Forster (A.-M.) et Gilbert (G.-B.). — Postural Rest for pulmonary tuberculosis. (*Journal of american medical association,* 1921, LXXVI, p. 846-849).

Weinberg (J.) . — Experimental production of Bronchiectasis. (*Journal of thoracic Surgery,* 1936, T. 6, p. 402-413).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction I

Chapitre Premier

Nature du mucus 1
Nature chimique du mucus 1
Nature physique du mucus 5

Chapitre II

Structure histologique du système sécréto-excréteur broncho-trachéal 15
Cellules ciliées 16
Cellules caliciformes 22
Glandes bronchiques 29
Techniques histologiques 48

Chapitre III

Physiologie de la sécrétion trachéo-bronchique 51
La sécrétion trachéo-bronchique 51
Mesure de la sécrétion 61
Influences agissant sur la sécrétion 63
Pharmacodynamie de la sécrétion 67
L'excrétion trachéo-bronchique 70
Mouvements ciliaires 71
Le courant d'air respiratoire 76
Mouvements péristaltiques 77
Rôle des sécrétions trachéo-bronchiques 79

Chapitre IV

Physio-pathologie de la sécrétion trachéo-bronchique . . . 83
Troubles de la sécrétion 84
Troubles de l'excrétion 86
La stase bronchique 93
Stase bronchique et infection 96
Conséquences parenchymateuses 98
Condensations rétractiles 100
Emphysème 106

Chapitre V

Rôle de la sécrétion trachéo-bronchique dans la pathologie respiratoire 109
Catarrhe bronchique 111
Asthme 123
Œdèmes pulmonaires 127
Collapsus aigu post-opératoire 133
Tuberculose pulmonaire 137
Dilatations des bronches 141
Abcès du poumon 145
Tumeurs bronchiques 149
Coqueluche 151
Pneumonie 153
Conclusions 161
Bibliographie 165

IMP. AULARD - PARIS